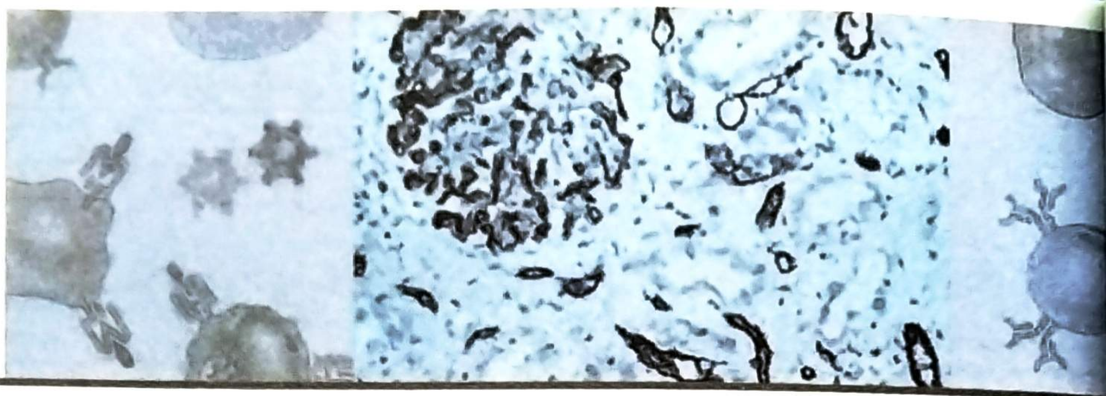
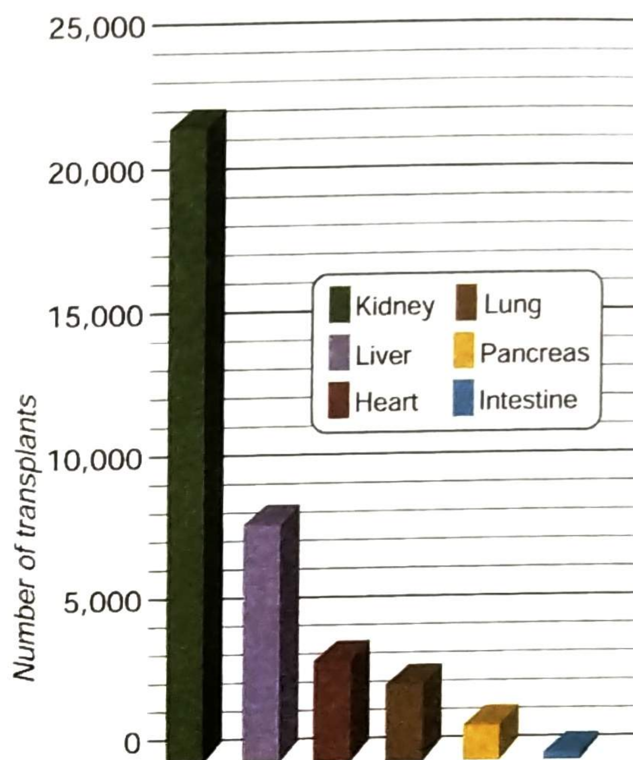
فصل ۱۷



ایمونولوژی پیوند

پیوند یک درمان گسترده برای جایگزین‌کردن اندام‌ها و بافت‌های بدون عملکرد با بافت‌ها یا اندام‌های سالم است. پیوند (transplantation) فرآیندی است که در آن سلول‌ها، بافت‌ها یا اندام‌های بدن که در مجموع یک **پیوند** (graft) نامیده می‌شوند، از یک فرد برداشته شده و (معمولاً) در بدن فرد دیگری قرار داده می‌شوند. به شخصی که پیوند از او گرفته می‌شود، **دهنده** (donor) و به فردی که پیوند را دریافت می‌کند، **گیرنده** (recipient) یا **میزبان** (host) اطلاق می‌گردد. روشی که در آن پیوند در جایگاه آناتومیک طبیعی خود قرار داده می‌شود، پیوند اورتوتوپ (orthotopic transplantation) می‌گویند؛ اگر پیوند در محل متفاوتی قرار داده شود، آن را پیوند هتروتوپ (heterotopic transplantation) می‌نامند. **انتقال خون** (transfusion) نوعی پیوند سلول‌های خونی و یا پلاسمای در حال گردش از یک فرد به فرد دیگر است. استفاده از پیوند برای درمان بیماری‌های انسانی در طی ۶۰ سال گذشته افزایش چشمگیری داشته است. در حال حاضر پیوند سلول‌های بنیادی خونساز (HSCs)، کلیه، کبد و قلب به طور وسیعی در پزشکی بالینی در حال انجام می‌باشد و پیوند دیگر اندام‌ها مانند ریه و پانکراس نیز در حال افزایش است (شکل ۱-۱۷). هم‌اکنون تقریباً سالانه ۴۰,۰۰۰ مورد پیوند کلیه، قلب، ریه، کبد و روده در ایالات متحده انجام می‌پذیرد. همچنین امروزه در تعدادی از مراکز پزشکی پیوند دست و صورت انجام می‌شود و پیوند بسیاری از اندام‌ها و سلول‌های دیگر نظیر سلول‌های بنیادی بافت (tissue stem cells) در حال بررسی می‌باشد.



شکل ۱-۱۷. تعداد پیوندهای اندام‌های توپر در ایالات متحده در سال ۲۰۱۸ برحسب نوع بافت.

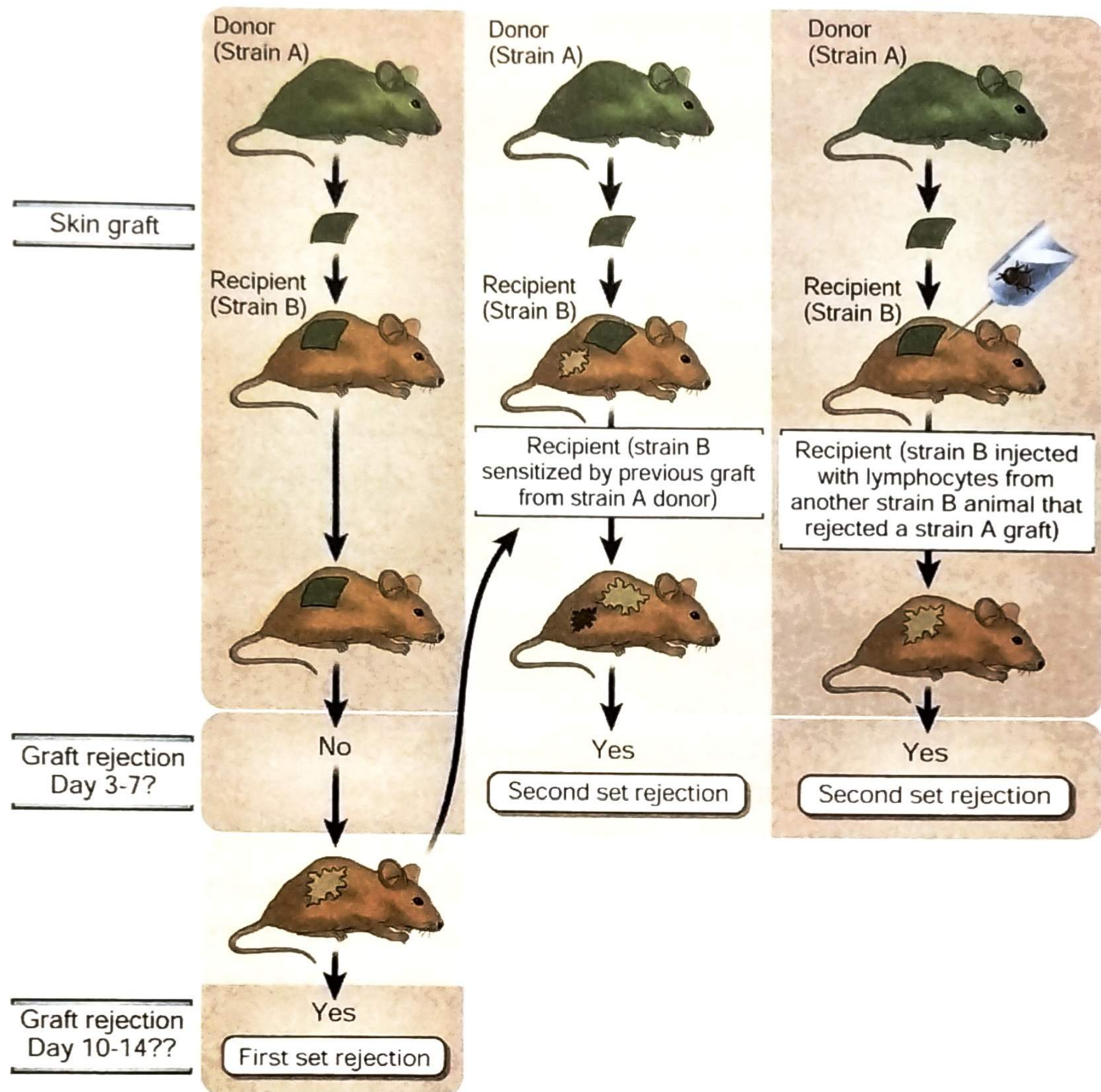
هنگامی که مشکل تکنیکی جراحی اعضاء پیوندی برطرف شد، به سرعت مشخص گردید که مانع اصلی در عمل پیوند، پاسخ ایمنی بر علیه بافت پیوندی می‌باشد. برعکس، کنترل نمودن این پاسخ ایمنی عامل کلیدی یک پیوند موفق محسوب می‌شود. این یافته‌ها منجر به توسعه دانش ایمونولوژی پیوند در حوزه وسیع‌تری از دانش ایمونولوژی گردید، که موضوع این فصل می‌باشد.

اصول کلی ایمونولوژی پیوند

براساس مطالعات تجربی و شواهد بالینی، هم اکنون چندین ویژگی برای واکنش‌هایی که نسبت به پیوند صورت می‌گیرد مشخص شده است که مختص پاسخ ایمنی علیه پیوند می‌باشد.

پیوند سلول یا بافت از یک فرد به فرد دیگری با ژنتیک غیریکسان همواره به دلیل پاسخ ایمنی آداپتیو رد خواهد شد. این مشکل اولین بار زمانی مورد توجه قرار گرفت که تلاش برای جایگزینی پوست آسیب‌دیدهٔ بیماران مبتلا به سوختگی با پوست دهندگان غیرخویشاوند، کاملاً ناموفق بود. در طی یک تا دو هفته، پوست پیوندی دچار نکروز و ریزش می‌شد. این مشکل سبب شد تا پیتر مداوار (Peter Medawar) و دیگر پژوهشگران، پیوند پوست را در مدل‌های حیوانی مورد مطالعه قرار دهند. این تجربیات نشان داد که علت عدم موفقیت در پیوند پوست، نوعی واکنش التهابی است که آن را **رد پیوند** (rejection) نامیدند. این نتیجه که رد پیوند حاصل پاسخ ایمنی آداپتیو است از مطالعاتی به دست آمد که نشان دادند این فرآیند دارای مشخصات خاطره و ویژگی است و توسط لنفوسیت‌ها ایجاد می‌شود (شکل ۲-۱۷). برای مثال، رد پیوند ۱۰ تا ۱۴ روز پس از اولین پیوند از دهنده به گیرنده غیریکسان روی می‌دهد (رد پیوند بار اول). پیوند دوم از همان دهنده به این گیرنده بسیار سریع‌تر رد می‌شود (رد پیوند بار دوم). این موضوع نشان می‌دهد که گیرنده دارای خاطرهٔ ایمونولوژیک برای بافت پیوند شده است. افرادی که یک پیوند از یک دهنده را رد کرده‌اند، پیوند دیگری از همان دهنده را سریعتر رد می‌کنند اما پیوند از یک دهندهٔ دیگر را با این سرعت رد نمی‌کنند که نشان می‌دهد رد پیوند از لحاظ ایمونولوژیک اختصاصی است. این نتایج تجربی در پیوندهای بالینی تکرار شد. شاید قطعی‌ترین شاهد که نشان داد رد پیوند آلوگرافت یک پاسخ ایمنی آداپتیو است این یافته بود که توانایی رد سریع یک پیوند با کینتیک بار دوم را می‌توان به وسیلهٔ لنفوسیت‌ها از یک حیوان میزبان پیوند به یک حیوان بکر منتقل کرد.

ایمونولوژیست‌هایی که در رشتهٔ پیوند کار می‌کنند برای توصیف انواع سلول‌ها و بافت‌های درگیر در پیوند، واژه‌هایی را به کار می‌برند. پیوند از یک فرد به خودش **پیوند اتولوگ** (autologous graft) نامیده می‌شود. پیوند بین افرادی که از نظر ژنتیکی یکسان هستند، **پیوند هم ژن** (syngeneic graft) نام دارد. پیوند بین دو فرد یک گونه که از نظر ژنتیکی متفاوت هستند، **پیوند آلوژن** (allogeneic graft) (یا **آلوگرافت** [allograft]) نامیده می‌شود. پیوند بین افراد گونه‌های مختلف را **پیوند زنوژن** (xenogeneic graft) (یا **زنوگرافت** [xenograft]) می‌نامند. مولکول‌های موجود بر روی آلوگرافت‌ها که به عنوان بیگانه شناخته می‌شوند، **آلوآنتی‌ژن** (alloantigen) و مولکول‌های واقع بر روی زنوگرافت‌ها را **زنوآنتی‌ژن** (xenoantigen) می‌نامند. لنفوسیت‌ها و آنتی‌بادی‌هایی که



شکل ۲-۱۷. رد آلوگرافت نوع اول و دوم. نتایج آزمایش‌های نمایش داده شده در این شکل، نشان می‌دهند که رد پیوند ویژگی‌های پاسخ‌های ایمنی آداپتیو یعنی خاطره و میانجیگری توسط لنفوسیت‌ها را دارا می‌باشد. یک موش سویه B خالص، پیوندی از موش سویه A خالص را با پاسخ ایمنی اولیه رد خواهد کرد (ستون چپ). موش سویه B خالص که با پیوند قبلی از موش سویه A خالص حساس شده است، پیوند دوم از موش سویه A خالص را با پاسخ ایمنی ثانویه رد خواهد نمود (ستون وسط) که نشان‌دهندهٔ وجود خاطره است. اگر یک موش سویه B خالص، لنفوسیت‌های حاصل از موش سویه B دیگری را که پیوند موش سویه A را رد کرده است، دریافت نماید پیوند بعدی از موش سویه A خالص را با پاسخ ایمنی ثانویه رد خواهد کرد (ستون راست) که نشان‌دهندهٔ نقش لنفوسیت‌ها در بروز رد پیوند و خاطره می‌باشد. موش سویه B خالص که با پیوند قبلی از موش سویه A حساس شده است، پیوند از سویه نامرتبط سوم را با پاسخ ایمنی اولیه رد خواهد کرد که نشان‌دهندهٔ خصوصیت دیگر ایمنی آداپتیو یعنی ویژگی می‌باشد (نشان داده نشده است). پیوندهای هم ژن هرگز رد نمی‌شوند (نشان داده نشده‌اند).

با آلوآنتی‌ژن‌ها یا زنوآنتی‌ژن‌ها واکنش می‌دهند، به ترتیب **آلوراکتیو** (alloreactive) یا **زنوراکتیو** (xenoreactive) نامیده می‌شوند.

بخش اعظم این فصل روی پیوند آلوژن متمرکز شده

است زیرا در مقایسه با پیوند زنوژنیک که در انتهای فصل بحث می‌شود، بیشتر مورد آزمایش قرار گرفته است. ما هر دو بحث ایمونولوژی پایه و برخی جنبه‌های تجربی بالینی پیوند را مورد بحث قرار می‌دهیم. ما فصل را با بحث پیوند سلول بنیادی خونساز که دارای جنبه‌های خاص است که معمولاً در پیوند اعضای توپر وجود ندارد، به پایان خواهیم برد.

پاسخ‌های ایمنی به آلوگرافت‌ها

پاسخ‌های ایمنی که رد پیوند را میانجی‌گری می‌کنند اساساً مشابه پاسخ به میکروب‌ها هستند. تفاوت اصلی در ماهیت آنتی‌ژن بیگانه‌ای است که مورد شناسایی قرار می‌گیرد. پاسخ‌های ایمنی اکتسابی نقش اصلی را در رد پیوند ایفا می‌کنند اما پاسخ‌های ایمنی ذاتی هم می‌توانند در برخی شرایط مشارکت کنند. در این بخش ما بر پاسخ‌های ایمنی اکتسابی به آلوآنتی‌ژن‌ها متمرکز می‌شویم و به نقش‌های احتمالی ایمنی ذاتی بعداً اشاره خواهیم کرد.

آلوآنتی‌ژن‌ها هر دو دسته پاسخ‌های ایمنی با واسطه سلولی و هومورال را برمی‌انگیزند. مکانیسم‌های شناسایی آلوژن به واسطهٔ در نظر گرفتن آنتی‌ژن‌های پیوندی محرک پاسخ‌های آلوژنیک و ویژگی‌های لنفوسیت‌های پاسخ دهنده، به خوبی مشخص شده است.

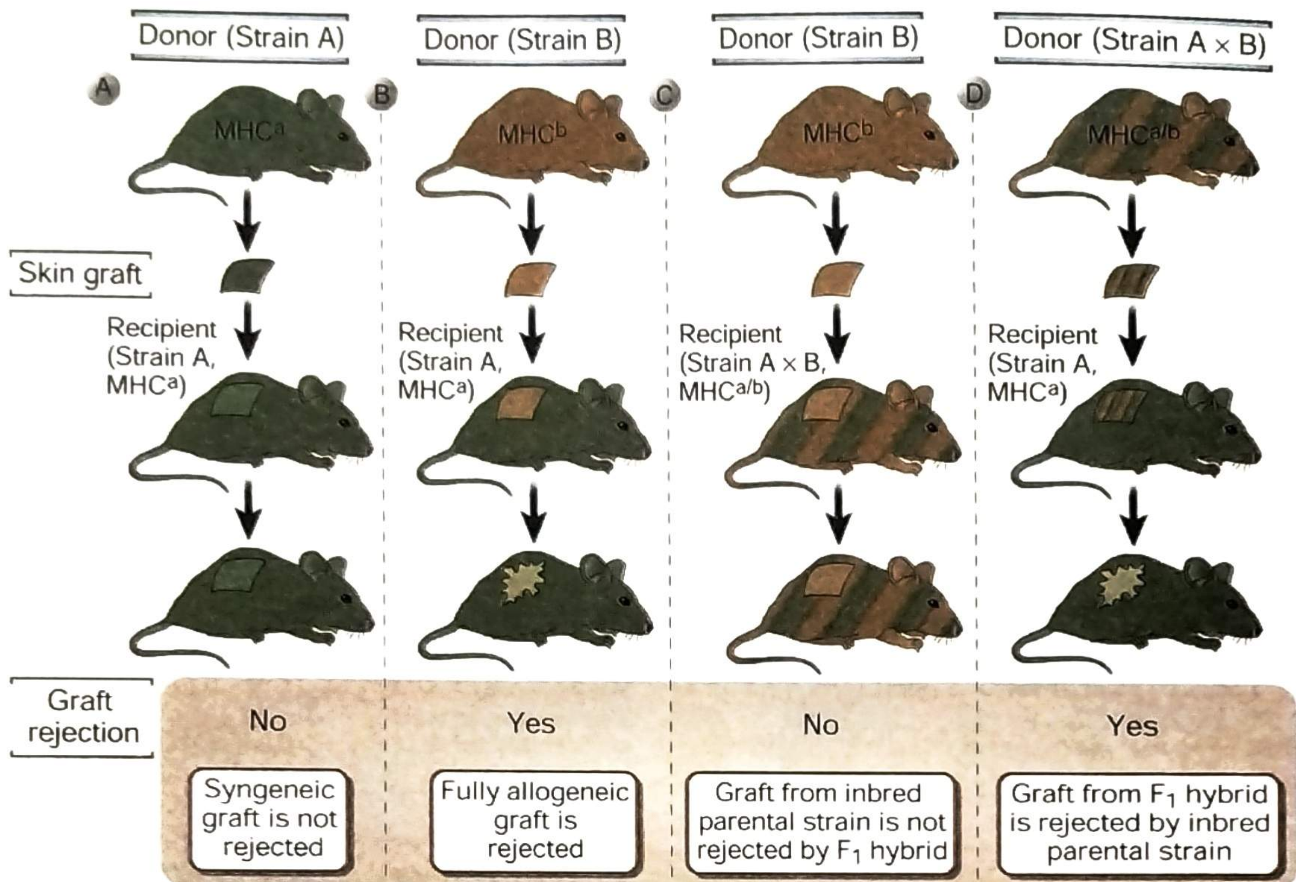
ماهیت آلوآنتی‌ژن‌ها

بیشتر آنتی‌ژن‌هایی که باعث تحریک پاسخ‌های ایمنی آداپتیو در برابر آلوگرافت‌ها می‌شوند پروتئین‌هایی هستند که توسط ژن‌های پلی‌مورفیکی کد می‌شوند که در بین افراد متفاوت می‌باشند. این پروتئین‌ها مولکول‌های سازگاری نسجی نامیده می‌شوند زیرا این مولکول‌ها تعیین می‌کنند که آیا بافت (histo, tissue) پیوند شده با سیستم ایمنی میزبان سازگار یا ناسازگار می‌باشد. مهم‌ترین این مولکول‌ها، پروتئین‌های کمپلکس سازگاری نسجی اصلی (MHC) می‌باشند (فصل ۶ را ببینید). تمام حیوانات یک سویه خالص از لحاظ ژنتیکی یکسان هستند و آنها در تمام ژن‌ها هموزیگوت می‌باشند (به جز کروموزوم‌های جنسی در جنس مذکر). بعکس، حیوانات خالص سویه‌های مختلف و افراد یک گونه ناخالص (به جز دوقلوهای همسان) از نظر بسیاری از ژن‌هایی که به ارث می‌برند، متفاوت می‌باشند.

قوانین پایه‌ایمونولوژی پیوند که در ابتدا با آزمایش‌های وسیع بر روی موش‌های با ژنتیک مشخص به دست آمد، شامل موارد زیر است (شکل ۳-۱۷):

- سلول‌ها یا اندام‌های پیوندی بین افراد با ژنتیک یکسان (دوقلوهای همسان یا افراد یک سویه خالص از حیوانات) هرگز رد نمی‌شود.
- سلول‌ها یا اندام‌های پیوندی بین افراد با ژنتیک متفاوت و یا دو سویه خالص مختلف از یک گونه همواره رد می‌شوند.
- فرزندان حاصل از آمیزش بین دو سویه خالص مختلف از حیوانات، هرگز پیوند دریافتی از هر یک از والدین خود را رد نخواهند کرد. به بیان دیگر، حیوان F_1 (A × B) پیوندهای دریافتی از حیوان سویه A یا B را رد نمی‌کند. (این قانون در مورد پیوند HSC صدق نمی‌کند هنگامی که سلول‌های NK در یک گیرندهٔ F_1 [A× B] سلول‌های بنیادی خونساز از هر یک از والدین را رد می‌کنند که در قسمت‌های بعدی این فصل شرح خواهیم داد.)
- پیوند از فرزندان حاصل از آمیزش بین دو سویه خالص مختلف از حیوان، توسط هر یک از والدین رد می‌شود. به عبارت دیگر، پیوند از یک حیوان F_1 (A × B) توسط حیوان سویه A یا B رد می‌شود.

این نتایج نشان دادند که مولکول‌های پلی‌مورفیکی که به طور هم قدرت بر روی پیوند بروز می‌کنند، مسئول رد پیوند هستند. پلی‌مورفیسم این حقیقت را نشان می‌دهد که آنتی‌ژن‌های پیوندی در بین افراد یک گونه (به جز دوقلوهای همسان) یا در بین سویه‌های خالص مختلف حیوانات، متفاوت هستند. بروز هم قدرت به این معنا است که هر کدام از ژن‌های کدکننده این مولکول‌ها از هر دو والد به ارث می‌رسند و هر دو آلل والدین بروز می‌کنند. بنابراین حیوانات F_1 (A×B) آلل‌های هر دو سویه A و B را بروز می‌دهند، هر دو بافت A و B را به عنوان خودی می‌شناسند، و نسبت به هر دو پروتئین A و B تحمل القا می‌کنند. برعکس حیوانات خالص A و B تنها یک آلل A یا B را بارز می‌کنند و لذا پروتئین‌های بیان نشده را تحمل نمی‌کنند و بافت‌های حیوان F1 (A×B) که هر دو آلل A و B را بیان می‌کنند به



شکل ۳-۱۷. ژنتیک رد پیوند. در این شکل، دو رنگ مختلف موش‌ها نشان‌دهندهٔ سویه‌های خالص با ژن‌های مختلف، که در اینجا به صورت A و B نشان داده شده است، مولکول‌هایی را کد می‌کنند که برای رد پیوند ضروری است و کمپلکس اصلی سازگار نسجی (MHC) نام دارند. آلل‌های MHC به ارث رسیده از هر دو والد، در پوست فرزند A × B به صورت هم قدرت بروز می‌کنند و در نتیجه این موش‌ها با هر دو رنگ نشان داده شده‌اند. پیوندهای هم‌ژن رد نمی‌شوند **(A)**. آلوگرافت‌ها همیشه رد می‌شوند **(B)**. پیوند از یک والد A یا B توسط فرزند F_1 (A×B) پس‌زده نمی‌شود **(C)**. ولی پیوند از فرزند به هر یک از والدین، رد خواهد شد **(D)**. این پدیده‌ها ناشی از این واقعیت است که فرآورده‌های ژنی MHC مسئول رد پیوند می‌باشند، پیوندها تنها زمانی رد می‌شوند که نوع MHC آنها (که با سبز یا نارنجی نشان داده شده) با موش گیرنده تفاوت داشته باشد.

عنوان بیگانه شناسایی می‌کنند. به همین دلیل، حیوان F_1 (A × B) پیوند سویه‌های A یا B را رد نمی‌کند در حالی که هر دو گیرنده سویه A و B، پیوند از F_1 (A×B) را پس می‌زنند.

ژنتیک رد پیوند، یکی از اولین شواهدی را که تأیید می‌کند سیستم ایمنی آداپتیو آنتی‌ژن‌های خودی را از بیگانه افتراق می‌دهد، نشان می‌دهد. همهٔ افراد معمولاً نسبت به آنتی‌ژن‌های خود تحمل دارند و معمولاً در برابر آنها واکنش ایجاد نمی‌کنند اما در برابر آنتی‌ژن‌های بیگانه واکنش نشان خواهند داد. اکنون شناخته شده است که این یک ویژگی اساسی در سیستم ایمنی طبیعی است، جایی که عموماً آنتی‌ژن‌های بیگانه، میکروب تلقی می‌شوند. در زمینه پیوند اعضا، آنتی‌ژن‌های بیگانه عموماً به معنی محصولات پلی‌مورف ژن‌های MHC می‌باشند.

مولکول‌هایی به نام MHC مسئول واکنش‌های رد قوی و سریع می‌باشند که به پپتیدها متصل و آنها را به لنفوسیت T عرضه می‌کنند. همان‌طور که در فصل ۶ توضیح داده شد، ملکول‌های MHC قبل از اینکه عملکرد فیزیولوژیکشان درک شود، مشخص شدند (نامگذاری شدند). George Snell و همکارانش جفت‌هایی از سویه‌های کانژنیک از موش‌های خالص تولید کردند که از لحاظ ژنتیکی

به جز ژن‌های مسئول رد پیوند یکسان بودند. آنها از این موش‌ها استفاده کردند تا ژن‌های پلی‌مورف کدکنندهٔ اهداف مولکولی رد آلوگرافت را، که ژن‌های MHC نام گرفتند، مشخص نمایند. پیوند اکثر بافت‌ها بین هر دو فرد غیرخویشاوند رد می‌شود. زیرا مولکول‌های MHC بسیار پلی‌مورف می‌باشند و بسیار بعید است که دو فرد غیرخویشاوند، آلل‌های یکسانی را به ارث ببرند. نقش مولکول‌های MHC به عنوان آنتی‌ژن‌هایی که باعث رد پیوند می‌شوند پیامد ماهیت شناخت آنتی‌ژنی سلول T است، که بعداً بحث خواهد شد. یادآوری می‌شود که مولکول‌های MHC انسان آنتی‌ژن‌های لکوسیت انسانی (HLA) نامیده می‌شوند و در بحث پیوند در انسان اصطلاح MHC و HLA به جای هم به کار می‌روند.

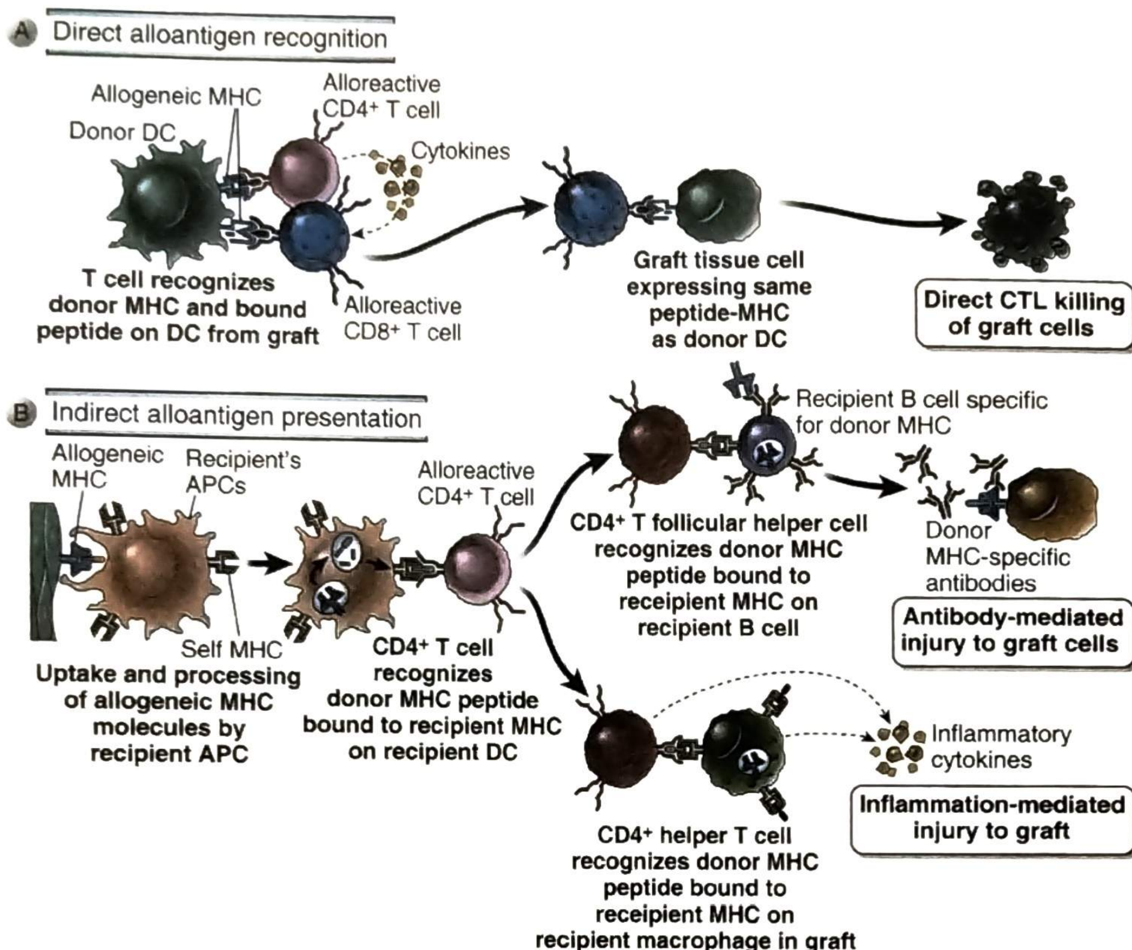
در هر نوع پیوند بین گیرنده و دهنده غیرهمسان از نظر ژنتیکی آنتی‌ژن‌های پلی‌مورف دیگری به غیر از مولکول‌های MHC وجود دارند که ممکن است گیرنده علیه آنها پاسخ ایمنی ایجاد نماید. این آنتی‌ژن‌ها معمولاً رد پیوند ضعیف یا کندتری (تدریجی‌تر) نسبت به مولکول‌های MHC ایجاد می‌کنند و **آنتی‌ژن‌های سازگار بافتی فرعی** (minor histocompatibility antigens) نامیده می‌شوند. نقش آنتی‌ژن‌های سازگاری بافتی فرعی در پیوند بالینی اندام‌های توپر کاملاً قطعی نیست، عمدتاً به این دلیل که موفقیت کمی در مشخص‌نمودن آنتی‌ژن‌های درگیر وجود داشته است. به نظر می‌رسد در موش آنتی‌ژن H-Y در جنس نر، هدفی برای شناسایی ایمنی توسط گیرنده‌های موش ماده است که اندام‌های دهندهٔ نر را دریافت می‌کنند. اگرچه در انسان خطر دفع پیوند قلب از یک دهنده مرد به گیرنده زن در مقایسه با پیوندهای هم‌جنس اندکی بیشتر می‌باشد اما به دلیل کمبود دهنده قلب، هم‌جنس نمودن امکان‌پذیر نمی‌باشد. آنتی‌ژن‌های سازگاری نسجی فرعی نقش مهمتری در ایجاد پاسخ‌های پیوند علیه میزبان در پیوند سلول‌های بنیادی هماتوپوئتیک دارند که بعداً بحث خواهد شد اما ویژگی‌های آنتی‌ژن‌های دخیل در این مورد نیز مشخص نشده‌اند.

شناسایی آلوآنتی‌ژن‌ها توسط سلول‌های T

مولکول‌های MHC آلوژن یک پیوند به دو روش مختلف که مسیرهای مستقیم و غیرمستقیم نامیده می‌شوند، جهت شناسایی توسط سلول‌های T گیرنده عرضه می‌شوند (شکل ۴-۱۷). مطالعات اولیه نشان دادند که سلول‌های T گیرنده پیوند مولکول‌های MHC دست‌نخورده را در پیوند شناسایی می‌کنند و آن را **عرضه مستقیم** یا (**شناسایی مستقیم**) **آلوآنتی‌ژن‌ها** نامیدند. مطالعات بعدی نشان دادند که گاهی سلول‌های T گیرنده پیوند مولکول‌های MHC بافت پیوندی (دهنده) را همراه مولکول‌های MHC گیرنده شناسایی می‌کنند که نشان‌دهندهٔ این است که مولکول‌های MHC گیرنده باید پروتئین‌های MHC بافت پیوندی آلوژن را به سلول‌های T گیرنده عرضه کنند. این فرآیند **عرضه غیرمستقیم** یا (**شناسایی غیرمستقیم**) نامیده می‌شود و ضرورتاً مشابه شناسایی سایر آنتی‌ژن‌های پروتئینی بیگانه (مانند میکروب‌ها) است. پاسخ اولیه سلول T به آلوآنتی‌ژن‌های MHC، در نتیجهٔ شناسایی مستقیم یا غیرمستقیم، به احتمال زیاد در غدد لنفاوی درناژ کننده پیوند صورت می‌گیرد که بعداً در مورد آن بحث خواهیم کرد.

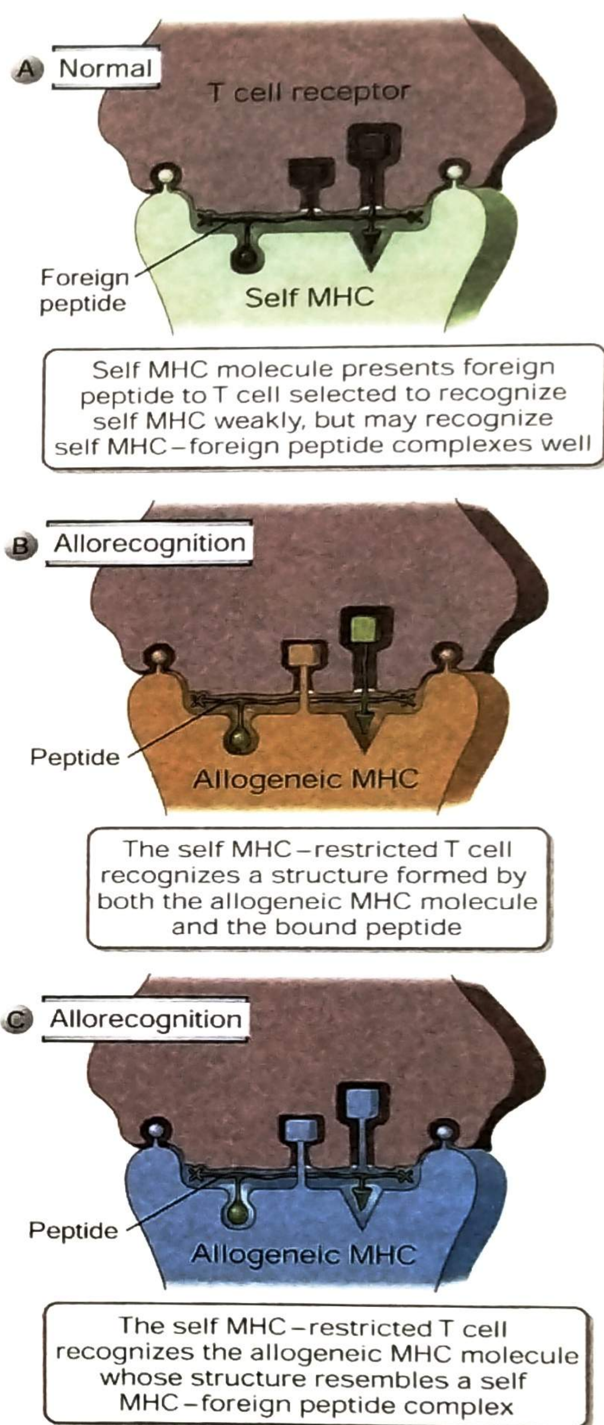
شناسایی مستقیم آلوآنتی‌ژن‌های کمپلکس سازگاری نسجی اصلی سلول‌های دهنده

در حالت شناسایی مستقیم، مولکول‌های MHC دست‌نخورده بارز شده توسط سلول‌های موجود در بافت پیوندی، بدون نیاز به پردازش در سلول‌های عرضه کننده آنتی‌ژن (APC) میزبان، توسط سلول‌های T گیرنده پیوند شناسایی می‌شوند (شکل ۱۷-۴A را ببینید). این موضوع ممکن است یک معما به نظر برسد که سلول‌های T که به طور طبیعی با محدودیت به MHC خودی در طول بلوغشان گزینش شده‌اند، قادر به شناسایی مولکول‌های MHC بیگانه (آلوژنیک یا زنوژنیک) باشند. یک توجیه احتمالی این است که پذیرنده‌های سلول T (TCRs) دارای یک افینیتی ذاتی برای مولکول‌های MHC می‌باشند بدون در نظر گرفتن اینکه آن مولکول‌ها خودی هستند یا بیگانه. علاوه بر این، حین تکامل سلول‌های T در تیموس، گزینش مثبت باعث افزایش بقای سلول‌های T دارای واکنش ضعیف با MHC خودی می‌شود و در میان این سلول‌های T، بسیاری از آنها ممکن است واکنش‌پذیری قوی علیه مولکول‌های MHC آلوژن داشته باشند. اگرچه گزینش منفی در تیموس به نحو مؤثری، سلول‌های T دارای میل پیوندی بالا برای



شکل ۴-۱۷. شناسایی مستقیم و غیرمستقیم آلوآنتی‌ژن. **A.** شناسایی مستقیم آلوآنتی‌ژن زمانی اتفاق می‌افتد که سلول‌های T آلوراکتیو به طور مستقیم، به مولکول MHC دست‌نخورده متصل به پپتید روی سلول دندریتیک یا دیگر APCهای پیوند (دهنده) در غدد لنفاوی اتصال می‌یابد. سلول‌های $CD4^+$ T و $CD8^+$ گیرنده می‌توانند مستقیماً (به ترتیب) MHC کلاس II یا I دهنده را شناسایی کنند و به سلول‌های T یاریگر و CTL تمایز یابند. CTL به طور مستقیم کمپلکس MHC- پپتید عرضه شده روی سلول‌های بافت پیوند همان دهنده را شناسایی می‌کند و آن سلول‌ها را می‌کشد. **B.** شناسایی غیرمستقیم آلوآنتی‌ژن زمانی اتفاق می‌افتد که مولکول‌های MHC آلوژن حاصل از سلول‌های پیوند توسط APC فرد گیرنده برداشته شده و پردازش شوند و سپس قطعات پپتیدی مولکول‌های MHC آلوژن که شامل اسید آمینه‌های پلی‌مورفیک هستند، به مولکول‌های MHC گیرنده (خودی) متصل شده و عرضه گردند. سلول‌های T یاریگر اختصاصی MHC دهنده که از این راه به‌وجود آمدند می‌توانند به سلول‌های B برای تولید آنتی‌بادی اختصاصی MHC دهنده که می‌تواند به سلول‌های پیوند صدمه بزند، کمک کنند. همچنین سلول‌های T یاریگر می‌توانند در پیوند به وسیله ماکروفاژهای گیرنده که پپتیدهای مشتق از MHC همان دهنده را عرضه می‌کنند، فعال شوند که منجر به آسیب التهابی در پیوند می‌شود.

MHC خودی را حذف می‌کند (فصل ۸ و ۱۵ را ببینید)، ولی لزوماً سلول‌های T را که قویاً به مولکول‌های MHC آلوژن متصل می‌شوند، حذف نمی‌کند، زیرا مولکول‌های MHC آلوژن در تیموس وجود ندارند. در نتیجه یک گنجینه بالغ سلول‌های T شامل بسیاری از سلول‌های T می‌باشند که با میل پیوندی بالا به مولکول‌های MHC آلوژن متصل می‌شوند. شناسایی مستقیم آلوژن را می‌توان به عنوان نمونه‌ای از یک واکنش متقاطع ایمونولوژیک تصور نمود که در آن سلول T که جهت محدود بودن به MHC خودی انتخاب شده است، قادر به اتصال به مولکول‌های MHC آلوژن با ساختار مشابه می‌باشد و میل پیوندی این اتصال به اندازهٔ کافی بالاست به طوری که اجازه فعال شدن سلول T صادر



شکل ۵-۱۷. اساس مولکولی شناسایی مستقیم مولکول‌های MHC آلوژن. شناسایی مستقیم مولکول‌های MHC آلوژن به صورت یک واکنش متقاطع در نظر گرفته می‌شود که در آن، سلول T با ویژگی برای کمپلکس مولکول MHC خودی - پپتید بیگانه **(A)**، مولکول MHC آلوژن را نیز شناسایی می‌کند **(C,B)**. پپتیدهای دهنده یا خودی (گیرنده) که به مولکول‌های MHC در پیوند متصل هستند ممکن است در شناسایی آلوژن شرکت کنند **(B)** یا شرکت نکنند **(C)**.

می‌گردد (شکل ۵-۱۷).

مولکول‌های MHC بارز شده روی سطح سلول‌ها به صورت طبیعی حاوی پپتیدهای اتصال یافته هستند و در بعضی موارد این پپتیدها بخشی از ساختار شناسایی شده توسط سلول‌های T آلوراکتیو را تشکیل می‌دهند؛ دقیقاً مانند نقشی که پپتیدها در شناخت طبیعی آنتی‌ژن‌های بیگانه توسط سلول‌های T محدود به MHC خودی دارند (شکل ۵B-۱۷). با این که ممکن است این پپتیدها از پروتئین‌هایی مشتق شده باشند که هم در دهنده و هم در گیرنده وجود دارند، اما در سطح سلول‌های بافت پیوندی توسط مولکول‌های MHC آلوژن نمایش داده می‌شوند. بنابراین کمپلکس‌های پپتیدها (خودی یا بیگانه) و مولکول‌های MHC آلوژن از کمپلکس‌های MHC خودی - پپتید خودی متفاوت به نظر می‌رسند. در موارد دیگر، ممکن است شناسایی مستقیم و فعال شدن سلول T آلوراکتیو صرف نظر از پپتیدی که توسط مولکول MHC آلوژنیک حمل می‌شود، صورت پذیرد. زیرا واحدهای اسید آمینه‌ای پلی‌مورفیک مولکول‌های MHC آلوژن به تنهایی ساختاری را تشکیل می‌دهند که مشابه MHC خودی به همراه پپتید است (شکل ۵C-۱۷).

پاسخ‌های سلول T به مولکول‌های MHC آلوژن که به طور مستقیم عرضه شده‌اند، بسیار قوی می‌باشد؛ زیرا تعداد زیادی سلول T وجود دارند که می‌توانند مستقیماً هر پروتئین MHC آلوژن منفرد را شناسایی کنند. تخمین زده می‌شود که ۱ تا ۱۰٪ از کل سلول‌های T در یک فرد می‌توانند یک مولکول MHC آلوژن را در سطح سلول دهنده مستقیماً شناسایی کنند و علیه آن واکنش دهند. در تضادی قابل توجه، در یک عفونت، فراوانی سلول‌های T بکر که علیه پپتیدهای میکروبی عرضه شده روی مولکول‌های MHC خودی واکنش می‌دهند تقریباً ۱ در 10^5 یا 10^6 سلول T می‌باشد. چندین توجیه برای این تعداد بالای سلول‌های T آلوراکتیو وجود دارد.

- پپتیدهای متفاوت بسیاری که از پروتئین‌های سلولی دهنده مشتق شده‌اند، ممکن است با یک مولکول MHC آلوژن منفرد همراه شده و هر کدام از این مجموعه‌های MHC - پپتید از نظر تئوری می‌توانند یک کلون متفاوت از سلول‌های T گیرنده را فعال کنند.

برعکس، بیشتر میکروب‌ها یا آنتی‌ژن‌های پروتئینی، حاوی پپتیدهای غالب ایمنی نسبتاً کمی هستند که می‌توانند به وسیلهٔ مولکول‌های MHC خودی هر فرد در هر زمانی ارائه شوند، پس کلون‌های کمی از سلول‌های T فعال می‌شوند. تخمین زده می‌شود که از هزاران مولکول MHC روی APC آلوژن، بسیاری از آنها می‌توانند توسط سلول T آلوراکتیو در یک زمان شناسایی شوند. به هر حال در شرایط عفونت کمتر از ۱ درصد (شاید حدود ۰/۱ درصد) از مولکول‌های MHC خودی موجود بر سطح یک APC، به طور طبیعی یک پپتید میکروبی را در یک زمان عرضه می‌کنند و توسط سلول‌های T اختصاصی این آنتی‌ژن‌های میکروبی شناسایی می‌شوند.

- مولکول‌های MHC آلوژن می‌توانند نه تنها پپتیدهای بیگانه از سلول دهنده بلکه پپتیدهای خودی را هم نمایش دهند و این کمپلکس پپتید خودی- MHC بیگانه قادر به فعال کردن سلول T می‌باشد. چون این کمپلکس‌ها به صورت نرمال در تیموس یا بافت‌های محیطی بارز نمی‌شوند، در گزینش منفی سلول‌های T که می‌توانند سلول‌های آلوژن پیوند را شناسایی کنند، شرکت نکرده‌اند؛ لذا می‌توانند به صورت بالقوه باعث ایجاد آسیب به پیوند گردند. برعکس سلول‌های T اختصاصی برای پپتیدهای خودی که به وسیلهٔ مولکول‌های MHC خودی نمایش داده می‌شوند طی گزینش منفی در تیموس و به وسیلهٔ مکانیسم‌های تحمل محیطی حذف می‌شوند (فصل ۸ و ۱۵ را ببینید). بنابراین، اگر MHC آلوژن باشد، طیف کمپلکس‌های پپتید MHC که می‌توانند سلول‌های T را فعال کنند خیلی بیشتر می‌باشد.
- بسیاری از سلول‌های T که به یک مولکول MHC آلوژن (حتی در برخورد اول) پاسخ می‌دهند، سلول‌های T خاطره هستند. امکان دارد که این سلول‌های خاطره طی تماس قبلی با سایر آنتی‌ژن‌های بیگانه (برای مثال، میکروب‌ها) ایجاد شده باشند و با مولکول‌های MHC آلوژن واکنش متقاطع نشان دهند. این سلول‌های خاطره نه تنها از جمعیت سلول‌های اختصاصی آنتی‌ژن تکثیر می‌یابند، بلکه پاسخ دهندگان قوی‌تر و سریع‌تری در مقایسه با لنفوسیت‌های بکر هستند. بنابراین در مقایسه با پاسخ اولیه حین مواجهه با یک میکروب، این سلول‌های T خاطره آلوراکتیو، در ایجاد یک پاسخ قوی‌تر به آلوگرافت جدید، مشارکت می‌کنند.

شناسایی مستقیم آلوژن می‌تواند هر دو سلول $CD4^+$ T و $CD8^+$ را تولید کند که آنتی‌ژن‌های پیوند را شناسایی کرده و به رد پیوند کمک کند. نقش پاسخ سلول T آلوراکتیو در رد پیوند بعداً توضیح داده می‌شود.

شناسایی غیرمستقیم آلوآنتی‌ژن‌ها

در مسیر غیرمستقیم، مولکول‌های MHC دهنده (آلوژن) توسط APCهای گیرنده به دام افتاده و پردازش می‌شوند و پپتیدهای مشتق شده از مولکول‌های MHC آلوژن همراه با مولکول‌های MHC خودی عرضه می‌شوند (شکل ۴B-۱۷). بنابراین، پپتیدهای مولکول‌های MHC آلوژن توسط APC های میزبان نمایش داده می‌شوند و همانند آنتی‌ژن‌های پروتئینی میکروبی معمول توسط سلول‌های T شناسایی می‌شوند. از آنجایی که مولکول‌های MHC آلوژن توالی اسید آمینه متفاوتی از انواع موجود در میزبان دارند، می‌توانند پپتیدهای بیگانه‌ای را ایجاد کنند که متصل به مولکول‌های MHC خودی بر سطح APC های میزبان هستند. هر مولکول MHC آلوژن می‌تواند منجر به تولید پپتیدهای بیگانه متعددی شود که برای میزبان بیگانه هستند و هر کدام توسط کلون‌های T مختلفی شناسایی می‌شوند. عرضه غیرمستقیم می‌تواند منجر به شناسایی آلوآنتی‌ژن‌ها به وسیله سلول‌های $CD4^+$ T شود زیرا آلوآنتی‌ژن‌ها توسط APC های میزبان عمدتاً از مسیر اندوزومی-وزیکولی (در نتیجه فاگوسیتوز) برداشته می‌شوند و بنابراین به وسیلهٔ مولکول‌های MHC کلاس II عرضه می‌گردند. به نظر می‌رسد برخی آنتی‌ژن‌های سلول‌های فاگوسیتوز شده بافت پیوندی وارد مسیر عرضه آنتی‌ژن MHC کلاس I می‌شوند و به صورت غیرمستقیم توسط سلول‌های $CD8^+$ T شناسایی می‌شوند. این پدیده مثالی از عرضه متقاطع یا حساس‌شدن متقاطع (cross-priming) است (شکل ۱۴-۶) که در آن سلول‌های دندریتیک پروتئین‌های سایر سلول‌ها، نظیر پیوند، را بلع نموده، پروتئین‌ها به سیتوزول منتقل می‌شود، به جایی که به وسیلهٔ

پروتئازوم تبدیل به پپتید می‌شوند و پپتیدها بر سطح مولکول‌های MHC کلاس I عرضه می‌شوند تا لنفوسیت $CD8^+$ T را فعال یا آماده (prime) نمایند.

دلایلی که نشان می‌دهد شناسایی غیرمستقیم مولکول‌های MHC آلوژن نقش مهمی در رد پیوند دارند از مطالعات انجام یافته در موش‌های حذف ژن شده (knock out که MHC کلاس II را بروز نمی‌دهند، منشأ گرفته است. برای نمونه، پیوند پوست از موش‌های دهندهٔ فاقد MHC کلاس II می‌تواند پاسخ‌های سلول $CD4^+$ T (محدود به MHC کلاس II) گیرنده را در برابر پپتیدهای مشتق از مولکول‌های MHC کلاس I دهنده القاء نماید. در این مطالعات، مولکول‌های MHC کلاس I دهنده پردازش شده و توسط مولکول‌های MHC کلاس II بر سطح APCهای گیرنده عرضه می‌شوند و سلول‌های T یاریگر گیرنده را تحریک می‌کنند. شواهدی به دست آمده است که عرضهٔ غیرمستقیم آنتی‌ژن ممکن است در رد مزمن آلوگرافت‌ها مشارکت کند (بعداً شرح داده خواهد شد). در گیرندگان آلوگرافت قلب و کبد، سلول‌های $CD4^+$ T می‌توانند پپتیدهای مشتق شده از MHC دهنده را که به وسیلهٔ APC های خود بیمار عرضه شده‌اند، شناسایی کنند و فعال گردند. از آنجا که DCهای بافت پیوندی با DCهای میزبان جایگزین می‌شوند، مسیر غیرمستقیم با گذشت زمان بعد از پیوند اهمیت بیشتری می‌یابد.

فعال شدن و اعمال اجرایی لنفوسیت‌های T آلوراکتیو

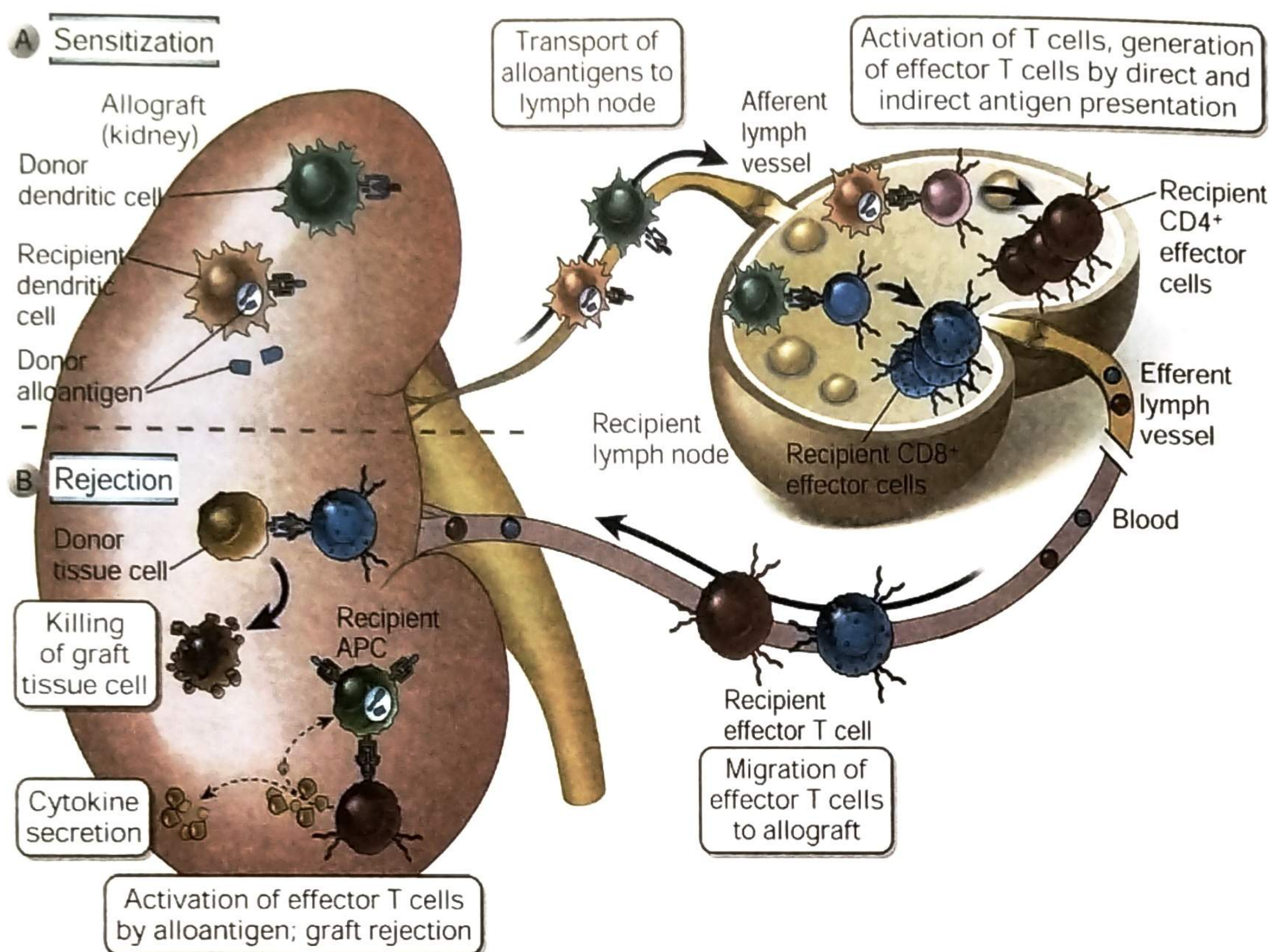
هنگامی که لنفوسیت‌ها آلوآنتی‌ژن‌ها را شناسایی می‌کنند، فعال شده، تکثیر و تمایز می‌یابند و اعمال اجرایی انجام می‌دهند که می‌توانند به پیوند آسیب رسانند. مراحل فعال‌سازی مشابه واکنش لنفوسیت‌ها به آنتی‌ژن‌های میکروبی می‌باشد که قبلاً شرح داده شد.

فعال‌شدن لنفوسیت‌های T آلوراکتیو

پاسخ سلول T به یک عضو پیوندی ممکن است در گره‌های لنفی درناژکننده بافت پیوندی آغاز شود (شکل ۶-۱۷). اغلب اندام‌ها دارای APC های مقیم مانند سلول‌های دندریتیک هستند و بنابراین عضو پیوند شده به همراه خود APC هایی را حمل می‌کند که مولکول‌های MHC دهنده را بروز می‌دهند. این APC های دهنده به گره‌های لنفی ناحیه‌ای مهاجرت کرده و روی سطح خود مولکول‌های MHC کلاس I یا II آلوژن پردازش نشده را به ترتیب به سلول‌های $CD8^+$ T و $CD4^+$ گیرنده عرضه می‌کنند (مسیر مستقیم شناسایی آلوژن). سلول‌های دندریتیک گیرنده نیز ممکن است به داخل بافت پیوندی مهاجرت کنند، آلوآنتی‌ژن‌های بافت پیوندی را برداشت کرده و آنها را به گره‌های لنفی درناژکننده برگردانند، جایی که آنها عرضه می‌شوند (مسیر غیرمستقیم). اتصال بین عروق لنفاوی در آلوگرافت‌ها و گره‌های لنفی گیرنده از طریق جراحی در طی فرآیند پیوند قطع می‌گردد و احتمالاً با واسطهٔ رشد کانال‌های لنفاوی جدید در پاسخ به محرک‌های التهابی تولید شده حین پیوند مجدداً برقرار می‌شود. لنفوسیت‌های $CD4^+$ و $CD8^+$ بکر که به طور طبیعی وارد گره‌های لنفی می‌شوند با این آلوآنتی‌ژن‌ها برخورد می‌کنند، تکثیر پیدا کرده و به سلول‌های T یاریگر مجری و لنفوسیت‌های T سایتوتوکسیک (CTLs) تمایز می‌یابند. این فرآیند گاهی حساس‌شدن (sensitization) به آلوآنتی‌ژن‌ها نامیده می‌شود. با مکانیسمی که قبلاً مطرح شد، سلول‌های T مجری به داخل پیوند (گرافت) باز گشته و باعث رد پیوند می‌شوند.

همان طور که قبلاً ذکر شد، بسیاری از سلول‌های T که به آنتی‌ژن‌های MHC آلوژن در یک پیوند جدید پاسخ می‌دهند، سلول‌های T خاطره با واکنش‌پذیری متقاطع می‌باشند که قبل از پیوند در برخورد با آنتی‌ژن‌های محیطی تولید شده‌اند. سلول‌های T خاطره برخلاف سلول‌های T بکر، ممکن است برای فعال شدن نیازی به عرضه آنتی‌ژن توسط سلول‌های DCها در گره‌های لنفی نداشته باشند و مستقیماً به بافت پیوندی مهاجرت کرده و توسط APCها یا سلول‌های بافتی که آلوآنتی‌ژن‌ها را نمایش می‌دهند، فعال گردند.

پاسخ سلول‌های T آلوراکتیو به مولکول‌های MHC بیگانه را می‌توان در in vitro به وسیلهٔ **واکنش مختلط لنفوسیتی** (MLR) تجزیه و تحلیل کرد که در آن لنفوسیت‌های دو فردی که از نظر ژنتیکی متفاوت هستند با هم در محیط کشت سلولی مخلوط می‌شوند. سلول‌های T یک فرد با شناسایی مولکول‌های MHC آلوژن سطح



شکل ۶-۱۷. فعال‌شدن سلول‌های T آلوراکتیو. **A.** در وضعیت شناسایی مستقیم آلوژن، سلول‌های دندریتیک دهنده در آلوگرافت به بافت‌های لنفی ثانویه مهاجرت می‌کنند، جایی که آنها مولکول‌های MHC آلوژن را به طور مستقیم به سلول‌های T میزبان عرضه می‌کنند. فقط سلول‌های T $CD8^+$ شناسایی کننده MHC-I دهنده نشان داده شده است اما سلول‌های T $CD4^+$ نیز به طور مستقیم MHC کلاس II دهنده را شناسایی می‌کنند. در وضعیت شناسایی غیرمستقیم آلوژن، سلول‌های دندریتیک گیرنده که وارد آلوگرافت می‌شوند پروتئین‌های MHC دهنده را به بافت‌های لنفاوی ثانویه منتقل کرده و پپتیدهای مشتق شده از این پروتئین‌های MHC را به سلول‌های T آلوراکتیو میزبان عرضه می‌کنند. این فرآیند برای سلول‌های T $CD4^+$ نشان داده شده است و شناسایی غیرمستقیم MHC آلوژن توسط سلول‌های T $CD8^+$ احتمالاً کمتر اهمیت دارد. در هر دو حالت، بعد از شناسایی آلوراکتیو مستقیم و غیرمستقیم، سلول‌های T فعال شده و به سلول‌های T یاریگر $CD4^+$ و CTL $CD8^+$ اجرایی تمایز می‌یابند. **B.** سلول‌های T اجرایی آلوراکتیو به داخل آلوگرافت مهاجرت کرده، توسط آلوآنتی‌ژن‌ها مجدداً فعال شده و باعث آسیب به پیوند می‌شوند. در پیوند، شناسایی مستقیم آلوژنیک MHC کلاس I به وسیلهٔ CTL $CD8^+$ برای کشتن سلول‌های پارانشیم پیوند مورد نیاز است، زیرا این سلول‌ها فقط MHC آلوژنیک را بیان می‌کنند. بالعکس، سلول‌های T یاریگر $CD4^+$ که به صورت مستقیم یا غیرمستقیم MHC کلاس II آلوژنیک را شناسایی می‌کنند، می‌توانند به وسیلهٔ APC دهنده یا میزبان فعال شوند و هر دو می‌توانند التهابی را که باعث آسیب بافت می‌شود، پیش برند.

سلول‌های فرد دیگر فعال می‌شود. MLR در گذشته به عنوان تست بالینی پیش‌بینی کننده رد پیوند وابسته به سلول T و همچنین به عنوان یک مدل in vitro به منظور مطالعه مکانیسم الوراکتیویتی استفاده می‌شد. اما امروزه عمدتاً اهمیت تاریخی دارد.

نقش تحریک کمکی در پاسخ‌های سلول T به آلوآنتی‌ژن‌ها

علاوه بر شناسایی آلوآنتی‌ژن‌ها، تحریک کمکی سلول‌های T توسط مولکول‌های B7 موجود بر سطح APCها نیز در فعال‌نمودن سلول‌های T آلوراکتیو حائز اهمیت است. تحریک کمکی به احتمال زیاد برای فعال‌شدن سلول‌های T آلوراکتیو بکر مهم می‌باشد؛ با این وجود، پاسخ‌های سلول T خاطره آلوراکتیو نیز می‌تواند به وسیلهٔ تحریک کمکی افزایش یابد. رد آلوگرافت‌ها و تحریک سلول‌های T آلوراکتیو در یک MLR می‌توانند به وسیلهٔ متوقف کردن مولکول‌های B7 مهار شوند. آلوگرافت‌ها با پیوند به موش‌های حذف ژن شده B7-1 (CD-80) و B7-2 (CD-86) در مقایسه با پیوند به موش‌های طبیعی مدت زمان بیشتری بقاء می‌یابند. همانطور که بعداً بحث خواهد شد، بلوک‌کردن کمک محرک B7 یک استراتژی درمانی برای مهار رد پیوند در انسان نیز می‌باشد.

نیاز به تحریک کمکی باعث این سؤال جالب شده است که چرا این کمک محرک‌ها در غیاب عفونت که ما قبلاً آن را با عنوان محرک فیزیولوژیک برای بروز کمک محرک‌ها تشریح کردیم روی APC های بافت پیوندی بارز شده‌اند، (فصل ۹ را ببینید). یک احتمال این است که پاسخ ذاتی به آسیب‌های ایسکمیک بعضی سلول‌ها در پیوند، که قبلاً بحث شد، منجر به افزایش بروز کمک محرک‌ها روی APCها می‌شود.

اعمال اجرایی سلول‌های T آلوراکتیو

سلول‌های T $CD4^+$ و $CD8^+$ آلوراکتیو که به وسیلهٔ آلوآنتی‌ژن‌های بافت پیوندی فعال شده‌اند با مکانیسم‌های مجزایی باعث رد پیوند می‌شوند (شکل ۶-۱۷ را ببینید). سلول‌های T یاریگر $CD4^+$ به سلول‌های مجری تولیدکننده سایتوکاین تمایز می‌یابند که از طریق ایجاد التهاب با واسطه سایتوکاین‌ها مشابه واکنش ازدیاد حساسیت تأخیری (DTH) به بافت پیوندی آسیب وارد می‌کنند (فصول ۱۰ و ۱۹ را ببینید). سلول‌های T $CD8^+$ به لنفوسیت‌های T سایتوتوکسیک (CTLs) تمایز می‌یابند و سلول‌های موجود در پیوند را می‌کشند.

تنها CTLهایی که به وسیلهٔ شناسایی مستقیم MHC آلوژن ایجاد شده‌اند می‌توانند سلول‌های پیوند را بکشند، در حالی که هر دو دسته CTLها و سلول‌های T یاریگر ایجاد شده به وسیلهٔ هرکدام از مسیرهای مستقیم یا غیرمستقیم شناسایی آلوآنتی‌ژن می‌توانند باعث آسیب به بافت پیوندی با واسطه سایتوکاین‌ها شوند. CTL های $CD8^+$ که به وسیلهٔ شناسایی مستقیم مولکول‌های MHC آلوژن دهنده در سطح APCهای دهنده ایجاد شده‌اند، می‌توانند مولکول‌های MHC مشابه در سطح سلول‌های پارانشیمی پیوند را شناسایی کرده و موجب کشتن آن سلول‌ها شوند. این سلول‌های T همچنین سایتوکاین‌هایی ترشح می‌کنند که باعث التهاب آسیب‌رسان می‌شوند. برعکس هر CTL $CD8^+$ که در پاسخ به شناسایی غیرمستقیم MHC آلوژن ایجاد شده، محدود به شناسایی پپتیدهای این مولکول‌های MHC آلوژن هست که متصل به مولکول‌های MHC گیرنده (خودی) می‌باشند. بنابراین سلول‌های T توانایی کشتن سلول‌های پیوندی بیگانه را نخواهند داشت به این دلیل که سلول‌های پیوند، مولکول‌های MHC گیرنده را بارز نمی‌کنند. زمانی که سلول‌های T $CD4^+$ اجرایی به وسیلهٔ شناسایی مستقیم یا غیرمستقیم MHC آلوژن به وجود می‌آیند، مکانیسم اصلی رد پیوند، التهاب ناشی از سایتوکاین‌های تولیدی توسط سلول‌های T مجری می‌باشد. سلول‌های T $CD8^+$ که توسط مسیر غیرمستقیم فعال شده‌اند نیز از طریق تولید سایتوکاین‌های التهابی احتمالاً به رد پیوند کمک می‌نمایند. احتمالاً، سلول‌های اجرایی که به وسیلهٔ مسیر غیرمستقیم فعال می‌شوند به داخل گرافت، ارتشاح یافته و پپتیدهای مولکول‌های MHC پیوند را که به وسیله APCهای میزبان که به درون بافت پیوندی وارد و عرضه شده‌اند شناسایی می‌کنند.

فعال‌شدن سلول‌های B آلوراکتیو، تولید و اعمال آلوآنتی‌بادی‌ها

آنتی‌بادی‌های ضد آنتی‌ژن‌های پیوندی که آنتی‌بادی‌های اختصاصی دهنده (donor-specific antibodies) نامیده می‌شوند، نیز در رد پیوند دخالت دارند. بیشتر آلوآنتی‌بادی‌های با میل پیوندی بالا همانند آنتی‌بادی‌های تولیدشده علیه سایر آنتی‌ژن‌های پروتئینی از طریق فعال‌شدن سلول‌های B آلوراکتیو با واسطه سلول T یاریگر

ایجاد می‌شوند (فصل ۱۲ را ببینید). آنتی‌ژن‌هایی که اغلب به وسیله آلوآنتی‌بادی‌ها شناسایی می‌شوند مولکول‌های MHC دهنده هستند که شامل پروتئین‌های MHC کلاس I و II می‌باشند. مراحل احتمالی وقایعی که سبب ایجاد سلول‌های تولیدکننده آلوآنتی‌بادی‌ها می‌شوند، این گونه است که لنفوسیت‌های B بکر مولکول‌های MHC بیگانه را شناسایی کرده، سپس این پروتئین‌ها را به داخل فرو برده، پردازش می‌کنند و سپس پپتیدهای مشتق از آنها را به سلول‌های T یاریگری عرضه می‌کنند که قبلاً به وسیلهٔ همان پپتیدها عرضه شده توسط سلول‌های دندریتیک فعال شده‌اند (شکل ۴-۱۷ را ببینید). بنابراین فعال‌شدن سلول‌های B آلوراکتیو مثالی از عرضه غیرمستقیم آلوآنتی‌ژن‌هاست. به علاوه، آنتی‌بادی‌های اختصاصی دهنده علیه آلوآنتی‌ژن‌های غیر HLA نیز در رد پیوند دخیل می‌باشند.

آنتی‌بادی‌های آلوراکتیو تولید شده در گیرندگان پیوند در مکانیسم‌های اجرایی مشابهی که آنتی‌بادی‌ها برای مبارزه با عفونت‌ها به کار می‌برند، درگیر هستند. این مکانیسم‌ها شامل فعال کردن کمپلمان، هدف‌گیری و فعال کردن نوتروفیل‌ها، ماکروفاژها و سلول‌های NK از طریق اتصال به پذیرنده‌های Fc می‌باشد. همان طور که در ادامه بحث می‌شود، از آنجا که آنتی‌ژن‌های MHC در سطح سلول‌های اندوتلیال بارز می‌شوند، در اکثر آسیب‌های ناشی از آلوآنتی‌بادی‌ها، عروق بافت پیوندی مورد هدف قرار می‌گیرند.

پاسخ‌های ایمنی ذاتی به آلوگرافت‌ها

علاوه بر پاسخ‌های ایمنی آداپتیو برای تفاوت‌های آلوآنتی‌ژنی بین دهنده و گیرنده پیوند اختصاصی هستند، ایمنی ذاتی نیز نقش مهمی در نتیجهٔ پیوند بازی می‌کند. قطع خونرسانی به بافت‌ها و اندام‌ها در فاصله زمانی جداشدن از اهداکننده و قرارگیری در میزبان معمولاً باعث درجاتی از آسیب ایسکمیک می‌شود. این موضوع می‌تواند در بروز الگوهای مولکولی مرتبط با آسیب (DAMPs) در پیوند نقش داشته باشد (فصل ۴ را ببینید) که می‌تواند باعث تحریک پاسخ‌های ایمنی ذاتی، به واسطهٔ سلول‌های ایمنی ذاتی درون بافت پیوندی و همچنین سیستم ایمنی ذاتی فرد گیرنده، گردد. این پاسخ‌های ذاتی می‌توانند مستقیماً باعث آسیب به بافت پیوندی شوند. همچنین، تصور می‌شود این پاسخ‌ها بتوانند از طریق افزایش مهاجرت سلول‌های T خاطره آلوراکتیو گردشی به بافت و فعال کردن APCها، باعث تشدید پاسخ‌های ایمنی آداپتیو گردند، نظیر آنچه در پاسخ‌های ایمنی به میکروب‌ها مشاهده می‌شود (فصل ۶ را ببینید). فعال‌سازی APCها باعث افزایش بروز کمک محرک‌ها و تولید سایتوکاین‌ها و در نتیجه فعال‌شدن اولیه لنفوسیت‌های T آلوراکتیو بکر می‌شود. علاوه بر این سلول‌های NK میزبان می‌توانند به نبود مولکول‌های MHC خودی بر سطح بافت پیوندی پاسخ داده (فصل ۴ را ببینید) و در رد پیوند مشارکت نمایند.

الگوها و مکانیسم‌های رد آلوگرافت

تاکنون اساس مولکولی شناسایی آلوآنتی‌ژن و سلول‌هایی را که در شناسایی و پاسخ‌دهی به آلوگرافت‌ها نقش دارند، شرح دادیم. اینک مکانیسم‌های اجرایی را که توسط سیستم ایمنی برای رد آلوگرافت‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرند، بررسی می‌کنیم. در مدل‌های تجربی مختلف و در پیوند بالینی، سلول‌های $CD4^+$ T و $CD8^+$ آلوراکتیو و آلوآنتی‌بادی‌ها همگی می‌توانند سبب رد پیوند آلوژن شوند. این سلول‌های مختلف مجری ایمنی با مکانیسم‌های متفاوت سبب رد پیوند می‌شوند و هر سه این عوامل می‌توانند به صورت همزمان در رد پیوند دخیل باشند.

بنا به دلایل تاریخی، رد پیوند معمولا به جای مکانیسم‌های اجرایی ایمنی، بر اساس زمان رد پیوند بعد از پیوند و مشخصات هیستوپاتولوژی طبقه‌بندی می‌شود. براساس تجربه‌ای که از پیوند کلیه به دست آمده است، الگوهای آسیب بافتی (هیستوپاتولوژیک) را به صورت فوق حاد، حاد یا مزمن نامگذاری می‌کنند. در نظر گرفتن رد پیوند در زمینه این الگوها مفید است، زیرا مکانیسم ایمنی رد پیوند به خوبی با این الگوها مرتبط است. بحث ما در خصوص انواع رد پیوند با تکیه بر مکانیسم‌های ایمنی زمینه‌ای به جای ویژگی‌های پاتولوژیک یا بالینی خواهد بود.

رد فوق حاد

رد فوق حاد با انسداد ترومبوتیک (لخته‌ای) رگ‌های خونی پیوند مشخص می‌شود که در عرض چند دقیقه تا

چند ساعت بعد از اتصال رگ‌های خونی میزبان به رگ‌های خونی عضو پیوندی آغاز می‌گردد و به واسطهٔ آنتی‌بادی‌های از پیش‌ساخته شده‌ای که در گردش خون میزبان وجود دارند و به آنتی‌ژن‌های اندوتلیال دهنده متصل می‌شوند، صورت می‌گیرد (شکل ۷A-۱۷). اتصال آنتی‌بادی به اندوتلیوم باعث فعال‌شدن کمپلمان می‌گردد و آنتی‌بادی و محصولات کمپلمان در همراهی با هم تغییراتی را در اندوتلیوم پیوند ایجاد می‌کنند که سبب به وجودآمدن ترومبوز داخل عروقی می‌شوند. فعال‌شدن کمپلمان منجر به آسیب سلول‌های اندوتلیال و در معرض قرارگرفتن پروتئین‌های غشاء پایه زیر اندوتلیالی می‌شود که پلاکت‌ها را فعال می‌کند. سلول‌های اندوتلیال تحریک‌شده، فاکتور فون ویلبراند (von Willebrand factor) با وزن مولکولی بالا را ترشح می‌کنند که باعث چسبندگی و تجمع پلاکت‌ها می‌شود. سلول‌های اندوتلیال و پلاکت‌ها هر دو دستخوش وزیکولاسیون غشا (ایجاد وزیکول در غشا) می‌شوند که منجر به ریزش ذرات لیپید و پیشرفت انعقاد می‌شوند. سلول‌های اندوتلیال پروتئوگلیکان‌های دارای هپاران سولفات سطحی خود را که در حالت طبیعی با آنتی‌ترومبین III واکنش می‌دهند تا جلوی انعقاد را بگیرند، نیز از دست می‌دهند. این فرآیند در ایجاد ترومبوز و انسداد عروقی دخالت دارد (شکل ۷B-۱۷ را ببینید) و عضو پیوندی دچار نکروز ایسکمیک غیرقابل برگشت می‌شود.

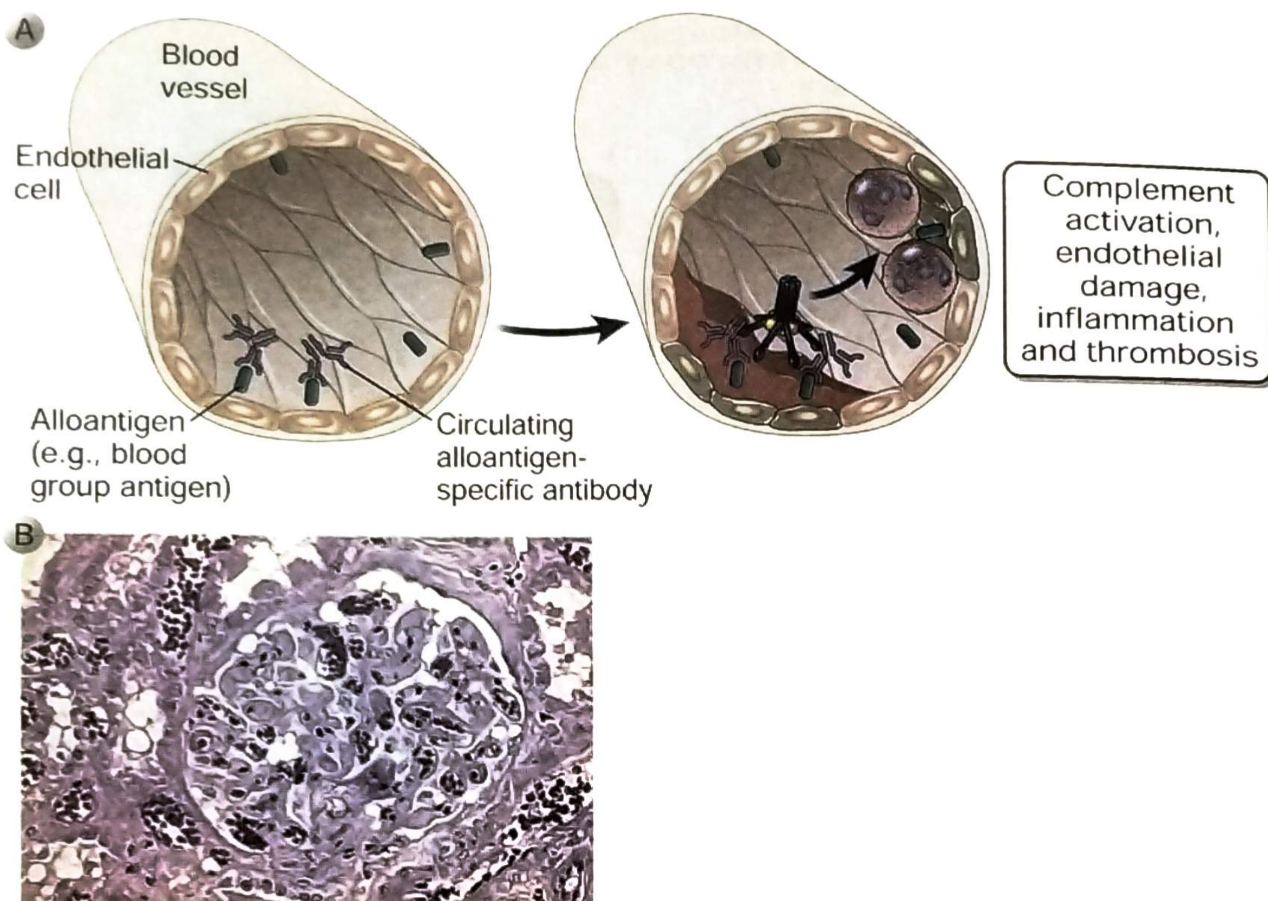
در روزهای اول پیوند، رد فوق حاد اغلب با واسطهٔ آلوآنتی‌بادی‌های IgM از پیش ساخته شدهٔ اختصاصی علیه آنتی‌ژن‌های کربوهیدراتی گروه خونی ABO می‌باشند، این آنتی‌ژن‌ها بر سطح گلبول‌های قرمز و سلول‌های اندوتلیال بارز می‌شوند. این آنتی‌بادی‌های طبیعی در بسیاری از افراد وجود دارند (بعداً بحث می‌شود). امروزه، رد فوق حاد به واسطهٔ آنتی‌بادی‌های ضد ـ ABO بسیار نادر است زیرا تمام دهندگان و گیرندگان پیوند به گونه‌ای انتخاب می‌شوند که گروه‌های ABO سازگار داشته باشند. رد فوق حاد به وسیلهٔ آنتی‌بادی‌های طبیعی اختصاصی برای انواع آنتی‌ژن‌ها که در بین گونه‌ها متفاوت می‌باشد یک مانع اصلی در پیوند زنوژن می‌باشد و همین امر استفاده از اندام‌های حیوانی برای پیوندهای انسانی را محدود کرده است.

در حال حاضر اگر نمونه نادری از رد فوق حاد روی دهد، معمولاً به وسیلهٔ آنتی‌بادی‌های IgG تولیدشده بر علیه آلوآنتی‌ژن‌های پروتئینی نظیر مولکول‌های MHC دهنده یا علیه آلوآنتی‌ژن‌های کمتر شناخته شده بر سطح سلول‌های اندوتلیال رگ‌ها ایجاد می‌شوند. چنین آنتی‌بادی‌هایی معمولاً در نتیجهٔ تماس قبلی با آلوآنتی‌ژن‌ها از طریق انتقال خون، پیوند قبلی یا بارداری‌های متعدد تولید می‌شوند. اگر سطح این آنتی‌بادی‌های آلوراکتیو پایین باشد، رد فوق حاد ممکن است به آهستگی یعنی در طی چندین روز بروز کند. اما شروع آن زودتر از رد حاد اتفاق می‌افتد. همان طوری که در قسمت‌های بعدی فصل شرح خواهیم داد، بیمارانی که به آلوگرافت نیاز دارند، قبل از عمل پیوند از نظر وجود آنتی‌بادی‌هایی که به سلول‌های خونی فرد دهندهٔ عضو متصل می‌شوند، مورد آزمایش قرار می‌گیرند تا از استفاده عضوی که در آینده ممکن است دچار رد فوق حاد شود، جلوگیری گردد.

در موارد نادر که باید پیوند بین گیرندگان و دهندگان با ABO ناسازگار انجام شود بقای پیوند را ممکن است بتوان به وسیله تخلیه شدید آنتی‌بادی‌ها و سلول‌های B افزایش داد. گاهی چنانچه بافت پیوندی به سرعت رد نشود، حتی در حضور آنتی‌بادی ضد پیوند نیز بقاء می‌یابد. یک مکانیسم محتمل برای این مقاومت در برابر رد فوق حاد بروز افزایش یافته پروتئین‌های تنظیمی کمپلمان روی سلول‌های اندوتلیال پیوند است، یک سازگاری مفید بافتی که *accommodation* نامیده می‌شود.

رد حاد

رد حاد یک فرآیند آسیب عروق خونی و پارانشیمی است که توسط سلول‌های T آلوراکتیو و آنتی‌بادی‌ها ایجاد می‌شود. قبل از روش‌های جدید سرکوب ایمنی، رد حاد اغلب چند روز تا چند هفته پس از عمل پیوند ایجاد می‌شد. زمان آغاز رد حاد بیانگر زمان مورد نیاز جهت به وجود آمدن سلول‌های T مجری آلوراکتیو و آنتی‌بادی‌ها در پاسخ به پیوند می‌باشد. در تجربه بالینی کنونی، در صورتی که سرکوب ایمنی به هر دلیلی کاهش یابد دوره‌های رد حاد می‌توانند با تأخیر بیشتری، حتی سال‌ها پس از پیوند، ایجاد گردند. گرچه الگوهای رد حاد به انواع به واسطه سلول T (سلولی) و به

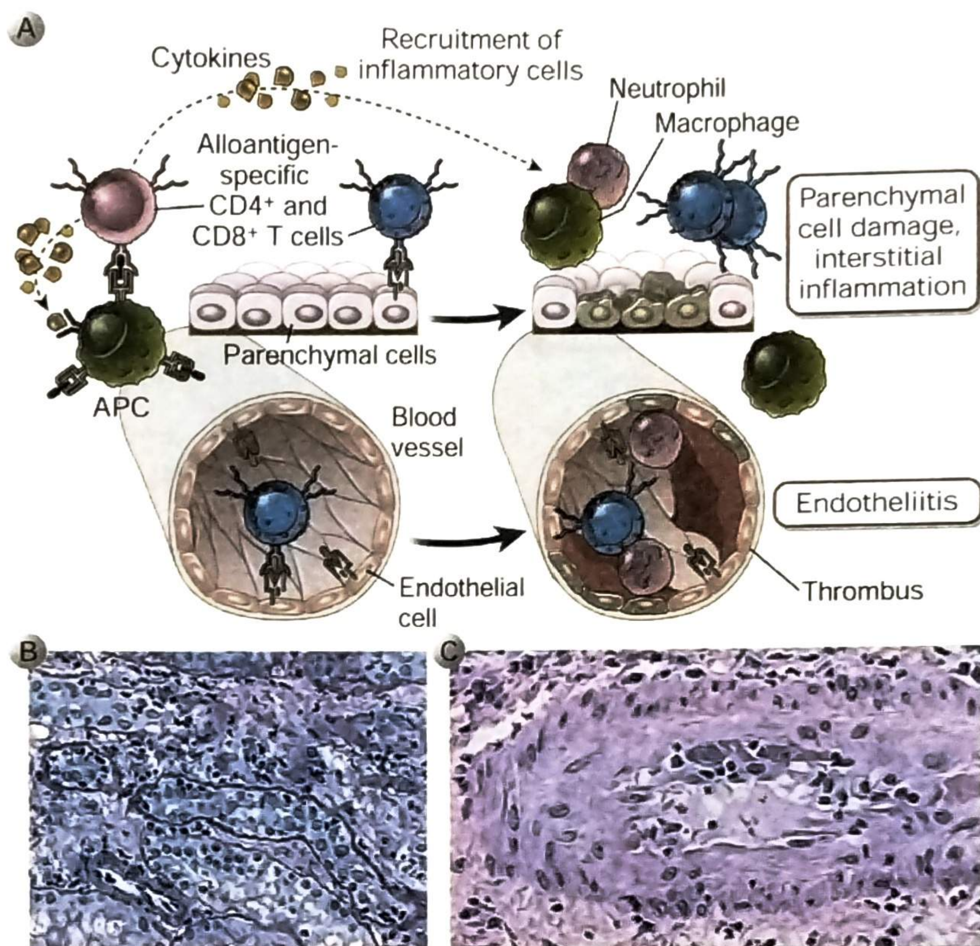


شکل ۷-۱۷. رد فوق حاد. **A.** در رد فوق حاد، آنتی‌بادی‌های از پیش ساخته شده با اندوتلیوم رگ وارد واکنش شده و کمپلمان را فعال می‌کنند و باعث ترومبوز سریع داخل عروقی و نکروز در دیوارهٔ رگ می‌شوند. **B.** در پیوند کلیه، رد فوق حاد گلومرول‌ها را درگیر می‌کند. ویژگی‌های کلی آن شامل آسیب اندوتلیال، ترومبوز و ارتشاح لکوسیتی می‌باشد.

واسطه آنتی‌بادی (هومورال) تقسیم می‌شوند ولی اغلب هر دو الگو در یک عضو پس زده شده به صورت حاد وجود دارند.

رد سلولی حاد

مکانیسم‌های اصلی رد سلولی حاد شامل کشتن سلول‌های پارانشیمی و سلول‌های اندوتلیال پیوند با واسطه CTL و التهاب حاصل از سایتوکاین‌های تولید شده توسط سلول‌های T یاریگر می‌باشد (شکل ۸A-۱۷ را ببینید). در بررسی بافتی آلوگرافت‌های کلیه (که این نوع رد پیوند در آنها بهتر شناخته شده است)، ارتشاح لنفوسیت‌ها و ماکروفاژها وجود دارد. در آلوگرافت‌های کلیه ارتشاحات ممکن است توبول‌ها را درگیر کند (که توبولیت نامیده می‌شود؛ شکل ۸B-۱۷) و همراه با نکروز توبولی است. همچنین ممکن است عروق خونی را درگیر کند که (اندوتلیت نامیده می‌شود؛ شکل ۸C-۱۷) و همراه با نکروز دیواره‌های عروق مویرگی و شریان‌های کوچک می‌باشد. ارتشاح سلولی موجود در پیوندهایی که دستخوش رد حاد سلولی هستند شامل هر دو دسته سلول‌های T CD4$^+$ یاریگر و CTLهای CD8$^+$ اختصاصی برای آلوآنتی‌ژن‌های گرافت می‌باشد و هر دو نوع از سلول‌های T ممکن است در آسیب به اندوتلیال و سلول‌های پارانشیم دخالت داشته باشند. سلول‌های T یاریگر عمدتاً سلول‌های Th1 ترشح کننده IFNγ و فاکتور نکروز دهنده تومور (TNF) هستند. این سلول‌ها عامل فعالسازی ماکروفاژها و سلول‌های اندوتلیال و به دنبال آن، آسیب التهابی به بافت می‌باشند. به صورت تجربی، انتقال انتخابی سلول‌های T یاریگر CD4$^+$ آلوراکتیو یا CTLهای



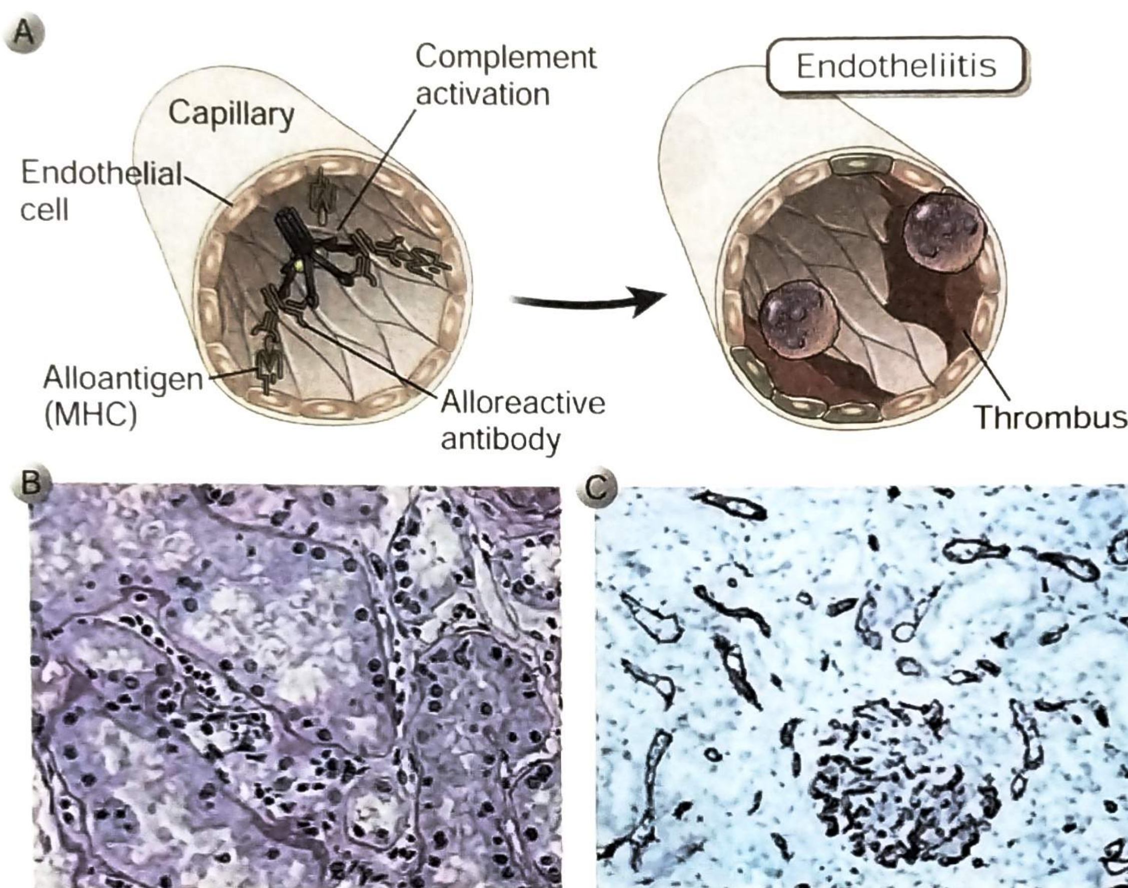
شکل ۸-۱۷. رد سلولی حاد. **A.** در رد سلولی حاد، لنفوسیت‌های T $CD4^+$ و $CD8^+$ با آلوآنتی‌ژن‌های موجود بر سطح سلول‌های اندوتلیال عروق خونی و سلول‌های پارانشیمی وارد واکنش شده و باعث آسیب به این نوع سلول‌ها می‌شوند. **B.** رد سلولی حاد کلیه با سلول‌های التهابی در بافت همبندی اطراف توبول‌ها و بین سلول‌های اپی‌تلیال توبول‌ها. **C.** التهاب لایهٔ اندوتلیال رگ خونی (اندوتلیت) در رد سلولی حاد همراه با سلول‌های التهابی که سبب آسیب اندوتلیوم می‌گردند.

$CD8^+$ آلوراکتیو می‌توانند منجر به رد سلولی حاد در موش گیرنده شوند.

رد حاد وابسته به آنتی‌بادی (هومورال)

آلوآنتی‌بادی‌ها با اتصال به آلوآنتی‌ژن‌ها، عمدتاً مولکول‌های HLA موجود بر سطح سلول‌های اندوتلیال عروقی، باعث آسیب اندوتلیال و ترومبوز داخل عروقی می‌شوند که منجر به تخریب بافت پیوندی و در نتیجه رد حاد می‌گردند (شکل ۹-۱۷ A). اتصال آلوآنتی‌بادی‌ها به سطح سلول‌های اندوتلیال موجب فعال‌شدن موضعی کمپلمان شده که باعث لیز سلولی، فراخوانی و فعال‌شدن نوتروفیل‌ها و تشکیل لخته می‌گردد. آلوآنتی‌بادی‌ها ممکن است به پذیرنده‌های Fc در سطح سلول‌های نوتروفیل و NK متصل شده و سپس باعث کشته‌شدن سلول‌های اندوتلیال می‌شوند. به علاوه، اتصال آلوآنتی‌بادی‌ها به سطح اندوتلیال می‌تواند مستقیماً از راه القای سیگنال‌های داخل سلولی که بروز سطحی مولکول‌های پیش‌التهابی و پیش‌انعقادی را افزایش می‌دهند، باعث تغییر عملکرد اندوتلیال شود.

از نشانه‌های بافت‌شناسی رد حاد وابسته به آنتی‌بادی در پیوند کلیه، التهاب حاد گلومرول‌ها و مویرگ‌های اطراف توبول‌ها با ترومبوز مویرگی موضعی می‌باشد (شکل ۹-۱۷ B). تشخیص جزء C4d کمپلمان به روش ایمونوهیستوشیمی در مویرگ‌های پیوندهای کلیه به عنوان شاخص فعال‌شدن مسیر کلاسیک کمپلمان و رد هومورال در



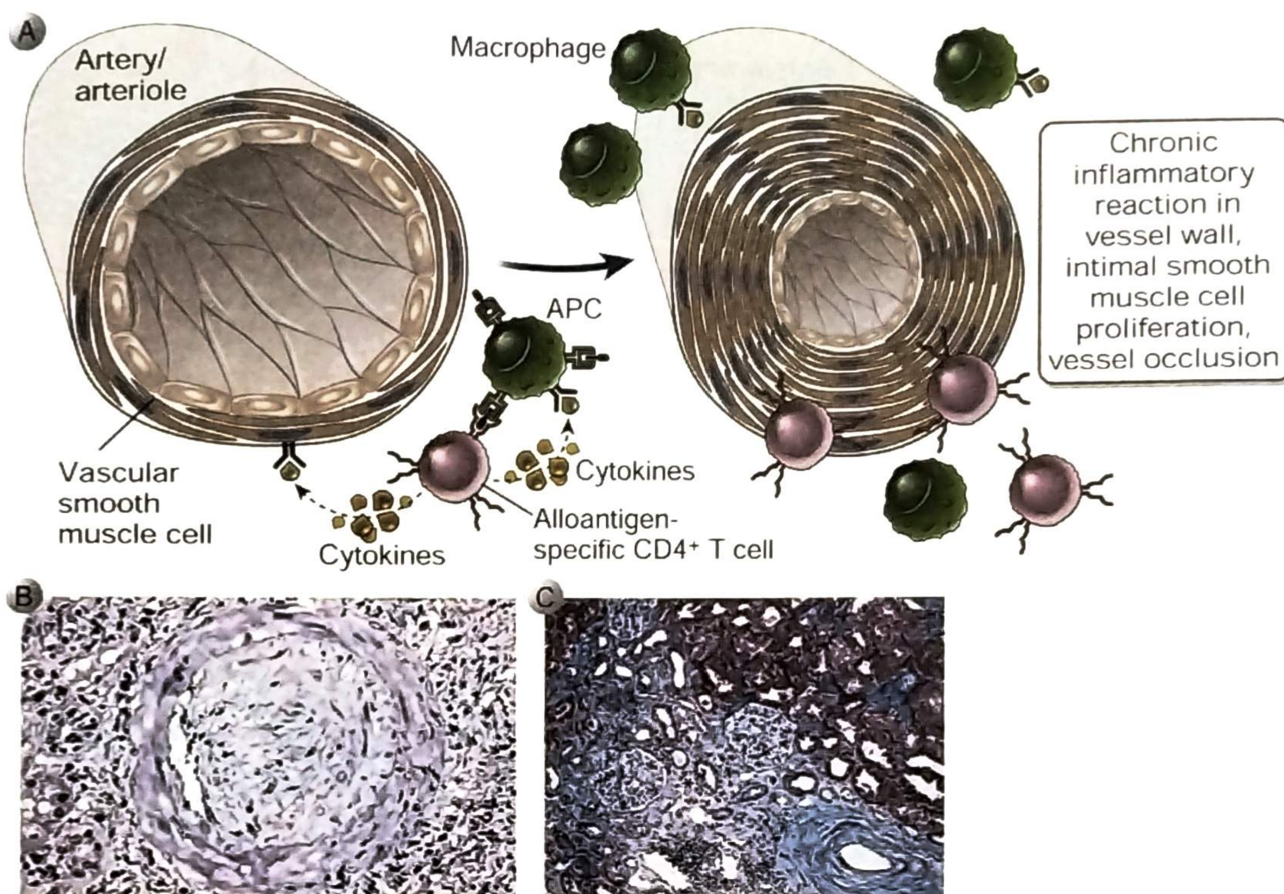
شکل ۹-۱۷. رد حاد وابسته به آنتی‌بادی. **A.** آنتی‌بادی‌های آلوراکتیو تولید شده پس از جایگزینی بافت نیز ممکن است در آسیب پارانشیمی و عروقی شرکت کنند. **B.** رد حاد وابسته به آنتی‌بادی یک آلوگرافت کلیه با سلول‌های التهابی در مویرگ‌های پری‌توبولار. **C.** رسوب C4d کمپلمان در مویرگ‌ها در یک رد حاد وابسته به آنتی‌بادی که با ایمونوهیستوشیمی به صورت رنگ‌آمیزی قهوه‌ای نشان داده شده است.

بالین به کار می‌رود (شکل C ۹-۱۷).

رد مزمن

با پیشرفت درمان‌های رد حاد، علت اصلی نارسایی آلوگرافت‌های اعضای رگ‌دار، رد مزمن پیوند می‌باشد. از سال ۱۹۹۰ بقای یک ساله آلوگرافت‌های کلیه به بیش از ۹۰ درصد رسیده است اما بقای ۱۰ ساله علی‌رغم پیشرفت درمان‌های سرکوبگر ایمنی در حدود ۶۰ درصد باقی مانده است. رد مزمن پیوند به تدریج در طول ماه‌ها یا سال‌ها ایجاد می‌شود و ممکن است قبل از آن با دوره‌های رد حادی که از نظر بالینی تشخیص داده می‌شود همراه باشد یا نباشد. رد مزمن اعضای پیوند شده مختلف با تغییرات پاتولوژیک مشخص همراه است. در کلیه و قلب رد مزمن منجر به انسداد عروق و فیبروز بینابینی می‌شود. پیوندهای ریه در رد مزمن، ضخیم‌شدن مجاری هوایی کوچک را نشان می‌دهند (برونشیولیت انسدادی خوانده می‌شود) و رد مزمن پیوند کبد با مجاری صفراوی فیبروتیک و بدون عملکرد مشخص می‌شود.

ضایعه اصلی رد مزمن در گرافت‌های رگ‌دار انسداد شریانی به دلیل تکثیر سلول‌های عضلات صاف انتیما است و گرافت‌ها نهایتاً به دلیل آسیب ایسکمیک از دست می‌روند (شکل ۱۰-۱۷). تغییرات شریانی به نام واسکولوپاتی پیوند یا آرتریواسکلروز پیوندی تسریع یافته نامیده می‌شود (شکل B ۱۰-۱۷). واسکولوپاتی پیوند اغلب در آلوگرافت‌های قلبی و کلیوی دچار نارسایی شده دیده می‌شود و در هر عضو پیوندی دارای عروق در طی ۶ ماه تا یک سال بعد از پیوند دیده می‌شود. مکانیسم‌های احتمالی زمینه‌ای ضایعات عروقی انسدادی در رد مزمن پیوند شامل



شکل ۱۰–۱۷. رد مزمن. **A**. در رد مزمن همراه با آرتریواسکلروز پیوندی، آسیب به دیوارهٔ رگ سبب تکثیر سلول‌های عضله صاف انتیما و انسداد مجرای درونی رگ می‌شود. این ضایعه ممکن است ناشی از یک واکنش التهابی مزمن در برابر آلوآنتی‌ژن‌های دیوارهٔ رگ باشد. **B**. رد مزمن یک آلوگرافت کلیه با آرتریواسکلروز پیوندی. مجرای درونی رگ با مجموعه‌ای از سلول‌های عضلانی صاف و بافت همبند در انتیمای رگ جایگزین شده است. **C**. فیبروز و از دست رفتن توبول‌های کلیه همراه با رد مزمن (پایین، چپ) مجاور کلیه نسبتاً طبیعی (بالا راست). منطقهٔ آبی فیبروز را نشان می‌دهد و شریانی با آرتریواسکلروز گرافت حضور دارد (پایین راست).

فعال‌شدن سلول‌های T آلوراکتیو و ترشح IFNγ و دیگر سایتوکاین‌هایی است که باعث تحریک تکثیر سلول‌های عضله صاف عروقی می‌شوند. همزمان که ضایعات شریانی آرتریواسکلروز گرافت پیشرفت می‌کند، جریان خون به پارانشیم بافت پیوندی کم شده و پارانشیم به آرامی به وسیله بافت فیبروز بدون عملکرد جایگزین می‌شود (شکل ۱۰C-۱۷). فیبروز بینابینی که در رد مزمن دیده می‌شود نیز ممکن است یک پاسخ ترمیمی به آسیب سلول‌های پارانشیمی باشد که توسط حملات تکرار شونده رد حاد با واسطه آنتی‌بادی یا رد سلولی، ایسکمی پیرامون عمل جراحی، اثرات سمی داروهای سرکوبگر ایمنی و حتی عفونت‌های مزمن ویروسی ایجاد شده‌اند. رد مزمن منجر به نارسایی احتقانی قلب یا آریتمی در بیماران دارای قلب پیوندی یا از دست رفتن عملکرد گلومرولی و توبولی و نارسایی کلیوی در بیماران دارای کلیه پیوندی می‌شود.

پیشگیری و درمان رد آلوگرافت

اگر گیرندهٔ یک پیوند آلوگرافت سیستم ایمنی کاملاً سالمی از نظر عملکردی داشته باشد، برخی از اشکال رد پیوند تقریباً همیشه رخ می‌دهد. در عملکردهای بالینی و مدل‌های تجربی، استراتژی‌هایی جهت جلوگیری یا به تأخیرانداختن رد پیوند استفاده می‌شوند که شامل سرکوب ایمنی عمومی و به حداقل رساندن شدت واکنش آلوژن اختصاصی می‌باشند. یک هدف اصلی در تحقیقات پیوند، یافتن روش‌هایی برای

القای تولرانس اختصاصی‌دهنده است که این امکان را به پیوند می‌دهد تا بدون سرکوب ایمنی غیراختصاصی تا مدت‌ها باقی بماند.

روش‌هایی برای کاهش ایمنی‌زایی آلوگرافت‌ها

اندام‌های توپر استفاده شده در پیوند از هر دو دهنده فوت شده و زنده گرفته می‌شود و بقای گرافت بعد از پیوند بسته به منبع آن فرق می‌کند. بزرگترین مانع برای پیوند به عنوان گزینه درمانی برای نارسایی عضو، در دسترس بودن اعضاء است. امروزه در ایالات متحده حدوداً ۱۱۰,۰۰۰ فرد محتاج به پیوند عضو جهت نجات زندگی‌شان وجود دارند، در صورتی که سالانه تنها حدود ۲۰,۰۰۰ اهدا کننده وجود دارند. اهدا کنندگان زنده می‌توانند یک کلیه، یک لوب از ریه، بخش‌هایی از کبد، پانکراس یا روده کوچک را اهدا کنند، به دلیل اینکه آنها بعد از این نوع از اهدا کردن، سالم باقی می‌مانند. اهدا کنندگان زنده می‌توانند از نظر ژنتیکی با گیرنده خویشاوند باشند، شامل برادر و خواهر، والدین، فرزندان (سن بالای ۱۸ سال)، عمه/ خاله، عمو/ دایی، عموزاده‌ها، خاله‌زاده‌ها، برادرزاده‌ها، خواهرزاده‌ها باشند. دیگر اهدا کنندگان ممکن است غیرخویشاوند باشند. همان‌طور که بحث شد، رد پیوند ایمونولوژیک در نتیجهٔ پروتئین‌های آلوژنی که توسط آلل‌های پلی‌مورفیک در گیرنده کد شده‌اند و با فرد دهنده مشترک نیستند، رخ می‌دهد. اهدا کنندگان خویشاوند نسبت به غیرخویشاوند آلل‌های ژنی پلی‌مورفیک مشترک بیشتری خواهند داشت، مانند ژن‌های MHC که باعث کاهش فراوانی و شدت حملات رد پیوند خواهد شد. (بعداً بحث خواهد شد)، مثلاً، به دلیل اینکه ژن‌های MHC به صورت هاپلوتایپ به هم پیوسته به ارث می‌رسند. ۲۵٪ احتمال دارد که خواهر و برادر ژن‌های MHC مشترکی داشته باشند. در صورتی که احتمال وجود ژن‌های MHC یکسان در دهنده و گیرنده غیرخویشاوند بسیار پایین است.

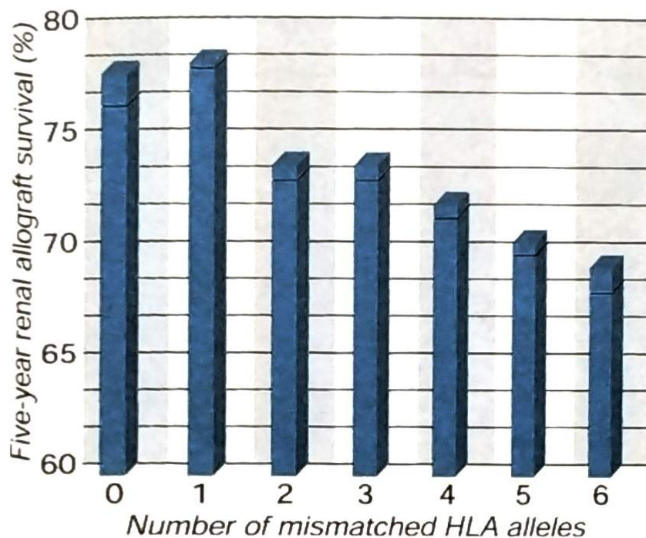
اهدا کنندگان فوت شده، که اهدا کننده جسد (cadaveric donor) نیز نامیده می‌شوند، می‌توانند منبع هر عضو قابل پیوند باشند ولی تنها منبع برای اندام‌هایی هستند که از اهداء کننده زنده قابل برداشت نمی‌باشند، مانند قلب. اغلب اهدا کنندگان فوت شده افراد مرگ مغزی می‌باشند که به صورت کامل و غیرقابل برگشت همه فعالیت مهم مغزی را از دست داده‌اند اما با کمک احیاء قلبی- تنفسی، می‌توان سایر اندام‌ها را در بدنشان، تا زمان برداشت عضو، زنده نگاه داشت. اندام‌ها به میزان کمتر از افرادی که بسیار اخیر دچار ایست غیرقابل برگشت گردش خون و تنفس شده‌اند (مثلاً بعد از تروما) به دست می‌آید. میانگین بقا پیوند از دهندهٔ فوت شده نسبت به دهندگان زنده چه خویشاوند و چه غیرخویشاوند کمتر است، به دلیل اینکه آسیب‌های ایسکمیک بیشتری بعد از مرگ دهنده به گرافت‌ها وارد می‌شود. علاوه بر این، اکثریت اهدا کنندگان مرده با گیرندگان غیرخویشاوند می‌باشند و گرافت‌های دهندگان غیرخویشاوند عمدتاً بسیاری از آنتی‌ژن‌های متفاوت با گیرنده را بیان می‌کنند که می‌توانند پاسخ‌های رد پیوند قوی‌تری نسبت به دهندگان زنده را تحریک کنند.

در پیوندهای انسانی، استراتژی اصلی برای کاهش ایمنی‌زایی پیوند، به حداقل‌رساندن تفاوت‌های آلوآنتی‌ژنی بین دهنده و گیرنده پیوند می‌باشد. چندین تست آزمایشگاهی بالینی به صورت معمول برای کاهش خطر رد ایمونولوژیک آلوگرافت‌ها وجود دارد. اینها شامل تعیین گروه خونی (ABO)، تعیین آلل‌های HLA بارز شده روی سلول‌های دهنده و گیرنده که Tissue typing نامیده می‌شود، تعیین آنتی‌بادی‌های از قبل تشکیل شده در گیرنده‌ها که HLA و سایر آنتی‌ژن‌های بارز شده توسط جمعیت دهنده را شناسایی می‌کنند و تعیین آنتی‌بادی‌های از قبل ساخته شده در گیرنده که به آنتی‌ژن‌های لکوسیت‌های دهنده مشخص شده متصل می‌شود و کراس مچ (cross-matching) نامیده می‌شود، می‌باشند. تمامی این آزمایش‌ها در تمام انواع پیوندها انجام نمی‌شود. ما اکنون هر کدام از این تست‌ها را خلاصه کرده و اهمیت آنها را بحث خواهیم کرد.

جهت جلوگیری از رد فوق حاد، دهنده و گیرنده پیوند از نظر آنتی‌ژن‌های گروه خونی ABO سازگار انتخاب می‌شوند. این تست به طور یکسان در پیوند اعضا مورد استفاده قرار می‌گیرد زیرا گرافت‌ها به صورت مشخص در صورت ناسازگاری ABO بین دهنده و گیرنده، بقاء پیدا نمی‌کنند. آنتی‌بادی‌های طبیعی IgM اختصاصی آنتی‌ژن‌های گروه خونی ABO آلوژن باعث رد فوق حاد می‌شوند. تعیین گروه خونی با مخلوط کردن گلبول‌های قرمز

بیمار با سرم‌های استاندارد حاوی آنتی‌بادی‌های ضد A یا ضد B انجام می‌شود. اگر بیمار هر کدام از آنتی‌ژن‌های گروه خونی را داشته باشد سرم اختصاصی آن آنتی‌ژن گلبول‌های قرمز را آگلوتینه خواهد کرد. بیولوژی سیستم گروه خونی ABO بعداً در این فصل در قسمت انتقال خون بحث خواهد شد.

در پیوند کلیه، هر چه تعداد آلل‌های MHC سازگار بین افراد دهنده و گیرنده پیوند بیشتر باشد، بقای پیوند بهتر خواهد بود (شکل ۱۱-۱۷). پیش از کاربرد روتین داروهای جدید سرکوبگر ایمنی، تأثیر سازگاری MHC بر بقای پیوند بیشتر بوده است؛ اما اطلاعات اخیر هنوز نشان‌دهندهٔ بقای بالاتر گرافت‌ها در حالتی است که دهنده و گیرنده آلل‌های HLA، ناسازگار (missmatch) کمتری داشته باشند. تجربیات بالینی قبلی با روش‌های تایپینگ قدیمی نشان دادند که از بین تمام لوکوس‌های MHC کلاس I و II؛ سازگاری در HLA-A، HLA-B و HLA-DR در پیش‌بینی بقای آلوگرافت کلیه مهم‌ترین نقش را ایفاء می‌کند (HLA-C به اندازه HLA-A و HLA-B پلی‌مورفیک نیست، و HLA-DR و HLA-DQ پیوستگی نامتعادلی با هم دارند به طوری که سازگاری در لوکوس DR اغلب همراه با سازگاری در لوکوس DQ نیز می‌باشد). گرچه پروتکل‌های تایپینگ کنونی در بسیاری مراکز شامل لوکوس‌های HLA-C، DQ و DP هستند، اغلب اطلاعات موجود در مورد پیش‌بینی بقای پیوند تنها به missmatch های HLA-A، HLA-B و HLA-DR اشاره می‌کنند. چون برای هر یک از این ژن‌های HLA دو آلل هم قدرت به ارث می‌رسند، در نتیجه احتمال دارد که دهنده و گیرندهٔ پیوند از صفر تا شش آنتی‌ژن HLA با همدیگر ناسازگار باشند. ناسازگاری آنتی‌ژنی در حد صفر بهترین میزان بقای پیوند از دهنده زنده خویشاوند را پیش‌بینی می‌کند و پیوندهای با یک آنتی‌ژن ناسازگار نیز بقای مشابهی دارند. بقای پیوند در موارد ۲ تا ۶ ناسازگاری HLA به مراتب کمتر از موارد با صفر یا یک ناسازگاری آنتی‌ژنی می‌باشد. همچنین، ناسازگاری ۲ یا بیشتر از ژن‌های HLA تأثیر بیشتری بر آلوگرافت کلیه از دهنده غیرزنده (غیرخویشاوند) دارد. بنابراین تلاش‌هایی برای کاهش تعداد تفاوت‌ها در آلل‌های HLA بیان شده روی سلول‌های دهنده و گیرنده صورت گرفته است که تأثیر متوسطی بر کاهش



شکل ۱۱-۱۷. تأثیر سازگاری MHC بر بقای پیوند. سازگاری آلل‌های MHC بین دهنده و گیرنده بقای آلوگرافت کلیه را به طور قابل ملاحظه‌ای بهبود می‌بخشد. نتایج نشان داده شده مربوط به پیوند از جسد است. تأثیر سازگاری HLA بر بقای آلوگرافت‌های کلیه در مورد دهنده‌های زنده کمتر است و تعدادی از آلل‌های MHC در مقایسه با بقیه آلل‌ها، اهمیت بیشتری در تعیین پیامد پیوند دارند.

شانس رد پیوند دارد.

سازگاری HLA در پیوند کلیه امکان‌پذیر است زیرا کلیه‌های اهدائی را قبل از عمل پیوند می‌توان تا مدتی نگهداری کرد و با دیالیز می‌توان بیماران نیازمند آلوگرافت کلیه را تا زمانی که یک عضو کاملاً سازگار پیدا شود، تحت درمان قرار داد. در مورد پیوند قلب و کبد، نگهداری عضو مشکل‌تر است و بیماران نیز اغلب در وضعیت بحرانی قرار دارند. به این دلایل، تعیین نوع HLA معمولاً برای جورکردن دهندگان و گیرندگان پیوند در نظر گرفته نمی‌شود و انتخاب دهنده و گیرنده براساس سازگاری گروه خونی ABO، دیگر تست‌های سازگاری ایمونولوژیک که بعداً شرح داده می‌شود و سازگاری آناتومیک می‌باشد. کمیاب‌بودن دهنده‌های قلب و نیاز مبرم برای پیوند و موفقیت سرکوب ایمنی نسبت به مزایای احتمالی کاهش ناسازگاری HLA بین دهنده و گیرنده مهم‌تر می‌باشد. همانطور که بعداً گفته خواهد شد در پیوند مغز استخوان، سازگاری HLA برای کاهش خطر بیماری پیوند علیه میزبان (GVHD) ضروری است.

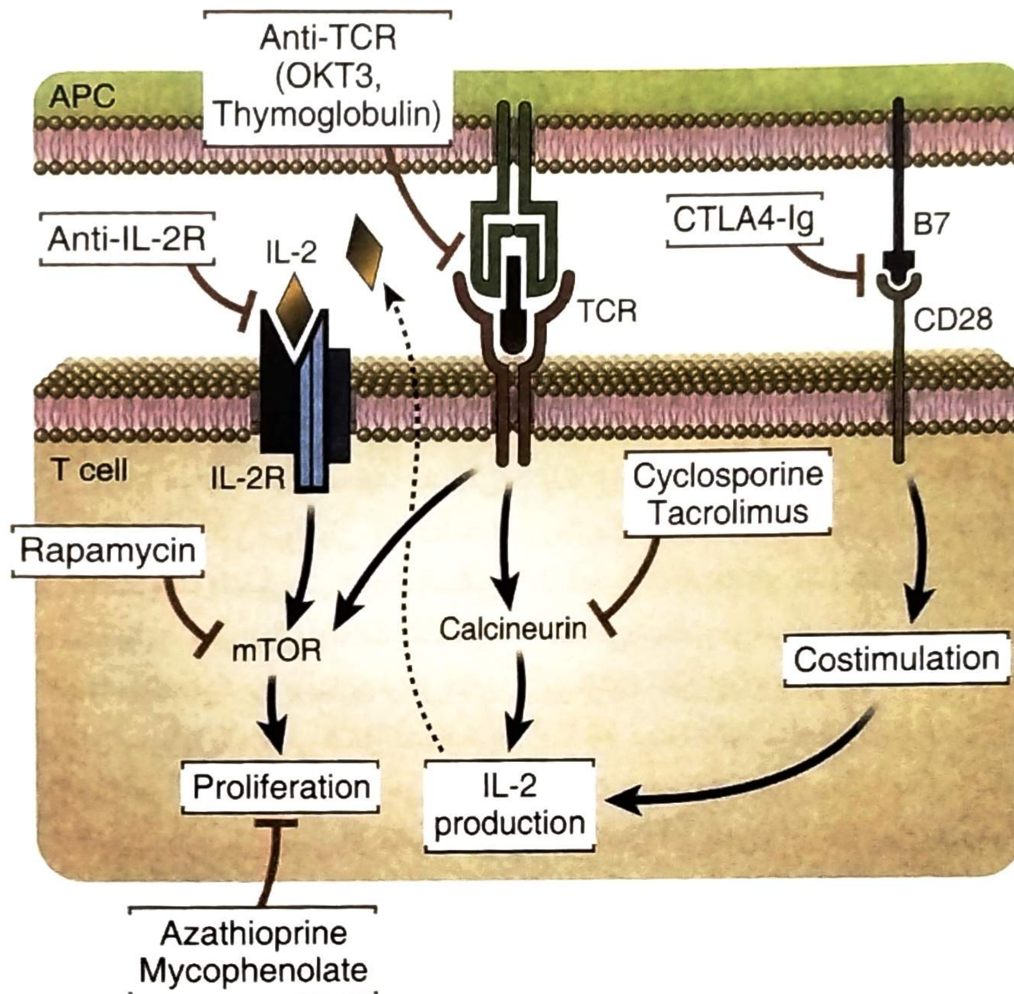
اخیراً روش واکنش زنجیره‌ای پلی‌مراز (PCR) برای تعیین بیشتر انواع هاپلوتایپ HLA به کار رفته و جایگزین روش سرولوژی شده است. ژن‌های MHC با روش PCR تکثیر می‌شوند و این روش، با کاربرد پرایمرهایی که به توالی‌های غیرپلی‌مورفیک موجود در انتهای ′5 و ′3 اگزون‌های کدکننده نواحی پلی‌مورف مولکول‌های MHC کلاس I و II متصل می‌شوند، انجام می‌گردد. قطعه تکثیر شده DNA سپس تعیین توالی می‌شود. بنابراین، توالی نوکلئوتیدی واقعی و در نتیجه توالی آمینواسیدی پیش‌بینی شده برای آلل‌های MHC هر نوع سلول مستقیماً مشخص می‌شود و این سبب تعیین بافتی مولکولی (molecular tissue typing) به صورت دقیق می‌شود. براساس تلاش‌های انجام شده برای تعیین توالی DNA، نامگذاری آلل‌های HLA، جهت مشخص‌کردن بسیاری از آلل‌های HLA که با روش‌های سرولوژیک قبلی قابل تشخیص نبودند، تغییر کرده است. هر آلل با توالی مشخص می‌شود که حداقل یک شماره ۴ رقمی دارد، ولی بعضی آلل‌ها برای این که دقیقتر مشخص شوند، به ۶ یا ۸ رقم نیاز دارند. اولین دو رقم معمولاً به آلوتیپ سرولوژیک قبلاً مشخص شده مربوط است؛ رقم‌های سوم و چهارم زیرنوع‌ها (subtypes) را مشخص می‌کنند. آلل‌هایی که در چهار رقم اول متفاوت هستند، پروتئین‌هایی با اسیدهای آمینه مختلف را کد می‌کنند. به عنوان مثال، HLA-DRB1*1301 یک آلل 01 با توالی مشخص می‌باشد. این آلل از خانواده HLA-DR13 است که به روش سرولوژیکی مشخص شده است و از ژن‌های کدکننده پروتئین HLA-DRβ1 می‌باشد.

بیمارانی که نیازمند عضو پیوندی می‌باشند از نظر وجود آنتی‌بادی‌هایی که از قبل تولید شده‌اند و می‌توانند با مولکول‌های MHC دهنده یا سایر آنتی‌ژن‌های آلوژنیک سطح سلول واکنش دهند، آزمایش می‌شوند. برای تشخیص این آنتی‌بادی‌ها دو آزمایش مورد استفاده قرار می‌گیرد. در تست **panel reactive antibody** (PRA)، بیماران در انتظار پیوند عضو، از لحاظ حضور آنتی‌بادی‌های از قبل تشکیل شده که با مولکول‌های HLA آلوژن شایع در جمعیت واکنش می‌دهند، غربالگری می‌شوند. این آنتی‌بادی‌ها که ممکن است به دلیل حاملگی‌های قبلی، انتقال خون یا پیوند ایجاد شده باشند، می‌توانند ریسک رد حاد و فوق‌حاد عروقی را افزایش دهند. مقدار کمی از سرم بیمار با ذرات (beads) متعدد نشاندار شده با فلورسنت و پوشیده شده با مولکول‌های MHC مشخص مخلوط می‌شوند که نشان‌دهندهٔ آلل‌های MHC هستند که ممکن است در یک جمعیت سلولی دهنده عضو وجود داشته باشند. هر آلل MHC به یک ذره نشان‌دار شده با یک فلورسنت رنگی متفاوت متصل می‌شود. اتصال آنتی‌بادی‌های بیمار به ذرات به وسیله فلوسایتومتری مشخص می‌شود. نتایج به صورت درصدی از آلل‌های MHC که سرم بیمار با آنها واکنش داده است گزارش می‌گردد. PRA در دفعات متعدد زمانی که بیمار در انتظار عضو آلوگرافت است، انجام می‌شود. از آنجایی که PRA می‌تواند متغیر باشد، هر پنل به صورت تصادفی انتخاب می‌شود و نیز تیتر آنتی‌بادی سرم بیمار می‌تواند در طول زمان تغییر کند.

اگر دهندهٔ بالقوه مشخص شود، تست سازگاری متقاطع (cross-matching) نشان می‌دهد که بیمار به صورت اختصاصی آنتی‌بادی برای سلول‌های فرد اهداکننده دارد یا خیر. تست به صورت مخلوط کردن سرم بیمار با لنفوسیت‌های خون دهنده (منبع مناسبی از سلول‌ها که بعضی از آنها پروتئین‌های هر دو MHC کلاس I و II را بیان می‌کنند) انجام می‌شود. تست سایتوتوکسیسیتی وابسته به کمپلمان یا سنجش فلوسایتومتری می‌تواند برای مشخص‌کردن اتصال آنتی‌بادی‌های سرم گیرنده به سلول‌های دهنده مورد استفاده قرار گیرد. برای مثال، کمپلمان به مخلوط سلول و سرم اضافه شده و اگر آنتی‌بادی‌های از قبل تشکیل شده (معمولاً ضد مولکول‌های دهنده MHC)، در سرم گیرنده وجود داشته باشند، سلول‌های دهنده لیز خواهند شد. این یک تست سازگاری متقاطع مثبت خواهد بود که نشان می‌دهد دهنده برای گیرنده مناسب نیست.

سرکوب ایمنی به منظور پیشگیری یا درمان رد آلوگرافت

داروهای سرکوبگر ایمنی که لنفوسیت‌های T را مهار می‌کنند یا آنها را می‌کشند عوامل اصلی درمان یا جلوگیری از رد پیوند هستند. معمولاً داروهای متعددی به کار می‌روند (شکل ۱۲-۱۷).

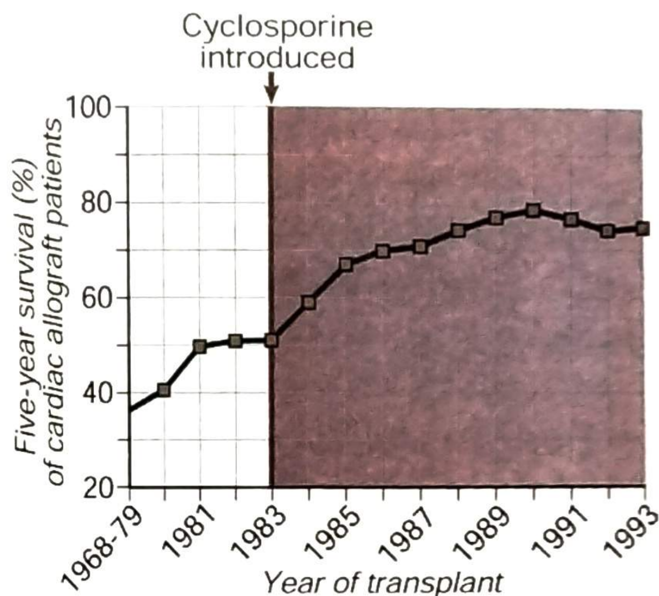


شکل ۱۲-۱۷. مکانیسم‌های عمل داروهای سرکوبگر ایمنی، هر دسته از داروهای مورد استفاده جهت جلوگیری یا درمان رد آلوگرافت با اهداف مولکولی آنها نشان داده شده است.

مهارکننده‌های مسیرهای سیگنالینگ سلول T

مهارکننده‌های کلسی‌نورین، سیکلوسپورین و تاکرولیموس (FK506) هستند که نسخه‌برداری از چند ژن مشخص سلول T را که اغلب ژن‌های کد کننده سایتوکاین‌هایی مانند IL-2 هستند، مهار می‌کنند. سیکلوسپورین یک پپتید قارچی است که با میل پیوندی بالا به پروتئین سلولی به نام سایکلوفیلین که در همه سال‌ها موجود است (ubiquitous)، متصل می‌شود. مجموعهٔ سایکلوسپورین و سایکلوفیلین به کالسی‌نورین (calcineurin) که یک پروتئین سرین/ ترئونین فسفاتاز فعال شده به وسیلهٔ کلسیم/کالمودولین است، متصل‌شده و فعالیت آنزیمی آن را مهار می‌کند (فصل ۷). چون برای فعال شدن فاکتور نسخه‌برداری NFAT (nuclear factor of activated T cells)، کلسی‌نورین ضروری می‌باشد، در نتیجه سایکلوسپورین فعال‌شدن NFAT و نسخه‌برداری از ژن IL-2 و ژن‌های سایر سایتوکاین‌ها را مهار می‌کند. نتیجه کلی عمل سایکلوسپورین، مهار تکثیر و تمایز وابسته به IL-2 در لنفوسیت‌های T می‌باشد. تاکرولیموس، ماکرولیدی است که به وسیله یک نوع باکتری تولید می‌شود و مشابه سایکلوسپورین عمل می‌کند. تاکرولیموس به پروتئین باندشونده به FK506 (FK506 binding protein [FKBP]) اتصال یافته و این کمپلکس همانند مجموعه سایکلوسپورین- سایکلوفیلین با اتصال به کلسی‌نورین عمل آن را مهار می‌کنند.

با معرفی سیکلوسپورین در طب بالینی عصر جدیدی از پیوند اعضا آغاز شد. پیش از کاربرد سیکلوسپورین اکثر



شکل ۱۳-۱۷. تأثیر سیکلوسپورین بر بقای پیوند. با معرفی سیکلوسپورین در سال ۱۹۸۳، میزان بقای پنج سالهٔ آلوگرافت‌های قلبی در بیماران دریافت‌کننده آلوگرافت قلب، به طور قابل ملاحظه‌ای افزایش یافت.

پیوندهای قلب و کبد رد می‌شدند. اکنون در نتیجه استفاده از سیکلوسپورین، تاکرولیموس و سایر درمان‌های جدید بیشتر این آلوگرافت‌ها بیش از ۵ سال باقی می‌مانند (شکل ۱۳-۱۷). با این وجود، مهارکننده‌های کلسی‌نورین محدودیت‌هایی دارند. برای مثال، دوز مورد نیاز برای سرکوب ایمنی مناسب توسط سیکلوسپورین باعث آسیب کلیوی می‌شود و برخی از حملات رد پیوند به درمان با سیکلوسپورین مقاوم هستند. تاکرولیموس ابتدا برای گیرندگان پیوند کبد استفاده شد اما به دلیل کارایی و امنیت بهتر در مقایسه با سیکلوسپورین، امروزه به طور گسترده‌ای جایگزین سیکلوسپورین در تمامی پیوندها شده است.

داروی سرکوبگر ایمنی راپامایسین (سیرولیموس) تکثیر سلول T وابسته به فاکتور رشد را مهار می‌کند. همانند تاکرولیموس، راپامایسین نیز به FKBP متصل می‌شود اما کمپلکس راپامایسین ـ FKBP کلسی‌نورین را مهار نمی‌کند. در عوض این کمپلکس به یک آنزیم سلولی به نام هدف راپامایسین در پستانداران (mTOR)، که یک سرین ترئونین پروتئین کیناز مورد نیاز برای ترجمه پروتئین‌های پیش‌برنده بقاء و تکثیر سلولی می‌باشد، متصل می‌گردد و آن را مهار می‌کند. mTOR به وسیلهٔ یک کمپلکس پروتئینی به نام کمپلکس شمارهٔ ۱ و شماره ۲ توبروس اسکلروزیس (TSC1-TSC2) و به صورت منفی تنظیم می‌گردد. سیگنالینگ فسفاتیدیل اینوزیتول ۳ کیناز (PI3K)-AKT منجر به فسفوریلاسیون TSC2 شده و باعث آزادسازی مهار mTOR می‌شود. چندین مسیر سیگنالینگ پذیرنده فاکتور رشد شامل مسیر پذیرنده IL-2 در سلول‌های T، همچنین سیگنال‌های TCR و CD28، mTOR را از طرق PI3K-AkT فعال کرده و منجر به ترجمه پروتئین‌های مورد نیاز برای پیشرفت سیکل سلولی می‌شود. بنابراین با مهار عملکرد mTOR، راپامایسین تکثیر سلول T را مهار می‌کند. ترکیب مهارکننده‌های کلسی‌نورین (که ساخته‌شدن IL-2 را مهار می‌کند) و راپامایسین (که مانع تکثیر ناشی از IL-2 می‌شود) به شکل قوی پاسخ‌های سلول T را مهار می‌کنند. جالب است که راپامایسین تولید سلول‌های T مجری را مهار می‌کند اما بقاء و عملکرد سلول‌های T تنظیمی (Treg) را زیاد مختل نمی‌کند که می‌تواند باعث افزایش سرکوب ایمنی در فرآیند رد آلوگرافت شود. mTOR در اعمال سلول‌های دندریتیک نیز دخیل است، بنابراین راپامایسین می‌تواند با تأثیر بر عملکرد سلول‌های دندریتیک نیز پاسخ‌های سلول T را مهار نماید. mTOR همچنین در تکثیر سلول‌های B و پاسخ‌های آنتی‌بادی دخالت دارد و بنابراین راپامایسین می‌تواند در پیشگیری یا درمان رد پیوند ناشی از آنتی‌بادی مؤثر باشد.

سایر مولکول‌های دخیل در سیگنالینگ TCR و سایتوکاین‌ها اهداف داروهای سرکوبگر ایمنی هستند که در حال کارآزمایی برای درمان یا پیشگیری از رد آلوگرافت قرار دارند. یکی از این مولکول‌های هدف، تیروزین کیناز JAK3 می‌باشد که یک کیناز مرتبط با سیگنالینگ پذیرنده‌های سایتوکاینی مختلف مانند IL-2 است و پروتئین کیناز C، که یک کیناز ضروری در سیگنالینگ پذیرنده سلول T (TCR)، می‌باشد.

آنتی‌متابولیت‌ها

سموم متابولیکی که سلول‌های T در حال تکثیر را از بین می‌برند، همراه با داروهای دیگر در درمان رد پیوند به کار می‌روند. این عوامل تکثیر پیش‌سازهای لنفوسیتی را در

طی بلوغ آنها مهار می‌کنند و نیز سلول‌های T بالغ در حال تکثیر را که با آلوآنتی‌ژن‌ها تحریک شده‌اند، می‌کشند. اولین داروی این دسته که در جهت پیشگیری و درمان رد پیوند به کار رفت، آزاتیوپرین بود. این دارو هنوز هم به کار می‌رود ولی برای پیش‌سازهای لکوسیتی در مغز استخوان و انتروسیت‌های روده سمی است. داروی موجود در این گروه که بیشترین کاربرد را نیز دارد، مایکوفنلات موفتیل (mycophenolate mofetil [MMF]) می‌باشد. MMF به مایکوفنلیک اسید (mycophenolic acid) متابولیزه می‌شود که فعالیت اینوزین مونوفسفات دهیدروژناز را مهار می‌نماید، این آنزیم برای ساخت نوکلئوتیدهای گوانینی جدید مورد نیاز می‌باشد. چون تکثیر لنفوسیت‌ها منحصراً به مسیر ساخت پورین‌های جدید وابسته است، MMF به طور نسبتاً اختصاصی لنفوسیت‌ها را هدف قرار می‌دهد. در حال حاضر، MMF اغلب همراه با سایکلوسپورین یا تاکرولیموس برای جلوگیری از رد حاد آلوگرافت به کار می‌رود.

آنتی‌بادی‌های ضدلنفوسیتی مهار کننده عملکرد یا تخلیه کننده لنفوسیت‌ها

آنتی‌بادی‌هایی که با ساختارهای سطح سلول T واکنش می‌دهند و سلول T را حذف یا مهار می‌نمایند، جهت درمان حملات رد حاد پیوند استفاده می‌شوند. اولین آنتی‌بادی ضد سلول T که در بیماران پیوندی استفاده شد، آنتی‌بادی مونوکلونال موشی به نام OKT3 می‌باشد که اختصاصی CD3 انسانی است (OKT3 اولین آنتی‌بادی مونوکلونال بود که به عنوان دارو در انسان‌ها استفاده می‌شد، اما هم‌اکنون دیگر تولید نمی‌شود). آنتی‌بادی‌های پلی‌کلونال خرگوش یا اسب اختصاصی برای مخلوطی از پروتئین‌های سطح سلول T انسان به نام آنتی تیموسیت گلبولین سال‌ها جهت درمان رد آلوگرافت حاد در بالین مورد استفاده قرار گرفته‌اند. این آنتی‌بادی‌های ضد سلول T، سلول‌های T در حال گردش را با فعال‌کردن سیستم کمپلمان یا اپسونیزه کردن آنها برای فاگوسیتوز حذف می‌نمایند.

آنتی‌بادی مونوکلونال دیگری که امروزه کاربرد بالینی یافته است آنتی‌بادی اختصاصی برای CD25 یعنی زیرواحد آلفای (α) پذیرنده IL-2 می‌باشد. این عامل با مهار اتصال IL-2 به سلول‌های T فعال شده و مهار سیگنالینگ IL-2 باعث مهار فعال‌شدن سلول‌های T می‌شود.

آنتی‌بادی مونوکلونال دیگر که در پیوند بالینی مورد استفاده قرار می‌گیرد اختصاصی برای CD52 است که یک پروتئین سطح سلولی با عملکرد ناشناخته می‌باشد و به صورت گسترده‌ای روی بیشتر سلول‌های B و T بالغ وجود دارد. آنتی CD52 (alemtuzumab) در اصل برای درمان تومورهای سلول B تولید شد و مشخص شد که به شدت اکثر سلول‌های B و T محیطی را به مدت چند هفته پس از تزریق به بیمار، حذف می‌نماید. در کارآزمایی‌های بالینی ابتدایی، این دارو درست قبل و بعد از پیوند تزریق می‌شد، به امید این که باعث تولرانس طولانی‌مدت پیوند شود اما در حال حاضر کاربرد چندانی ندارد.

مهمترین عامل محدودکننده در استفاده از آنتی‌بادی‌های مونوکلونال یا پلی‌کلونال از گونه‌های دیگر، آن است که در گیرندگان انسانی آنتی‌بادی‌های ضد ایمونوگلبولین (Ig) تولید می‌شوند که سبب خنثی‌کردن Ig تزریق شده بیگانه می‌گردند. به این دلیل، اخیراً آنتی‌بادی‌های انسانی شده (humanized) (برای مثال در برابر CD3 و CD25) تولید شده‌اند که خاصیت ایمنی‌زائی کمتری دارند (به فصل ۵ نگاه کنید).

مهار کمک محرک‌ها

داروهایی که مسیرهای کمک محرک را در سلول T مهار می‌کنند رد حاد آلوگرافت را کاهش می‌دهند. اساس کاربرد این دسته از داروها، جلوگیری از انتقال سیگنال‌های کمک‌محرک مورد نیاز برای فعال‌شدن سلول‌های T است (به فصل ۹ نگاه کنید). به یاد بیاورید که CTLA4-Ig یک پروتئین نوترکیب است که از اتصال بخش خارج سلولی CTLA4 با دومین Fc یک IgG ادغام شده است. یک فرم از CTLA4-Ig با افینیتی بالا، که belatacept نامیده می‌شود، به مولکول‌های B7 روی APCها اتصال می‌یابد و از برهمکنش آنها با CD28 سطح سلول T جلوگیری می‌کند (شکل ۷-۹ را نگاه کنید) و جهت استفاده در گیرندگان آلوگرافت مورد تأیید می‌باشد. مطالعات بالینی نشان داده‌اند که belatacept در پیشگیری از رد حاد پیوند به اندازه سیکلوسپورین مؤثر است اما به علت هزینهٔ بالای این دارو و دیگر عوامل، استفاده وسیع این ماده بیولوژیک محدود شده

است. یک نوع آنتی‌بادی که به لیگاند CD40 سطح سلول T متصل می‌شود و مانع میان‌کنش آن با CD40 سطح APC می‌شود (فصل ۹ را ببینید)، نیز در پیشگیری از رد پیوند در حیوانات آزمایشگاهی مؤثر بوده است. در بعضی دستورالعمل‌های آزمایشگاهی، به نظر می‌رسد که مهار همزمان B7 و CD40 بیش از بلوک هر یک به تنهایی، در افزایش بقای پیوند مؤثر می‌باشد. به هر جهت، در کارآزمایی‌های بالینی آنتی‌بادی anti-CD40L، بیماران عوارض جانبی جدی مانند عوارض ترومبوتیک نشان دادند که ظاهراً با بروز CD40L روی پلاکت‌های انسانی مرتبط بود.

درمان‌هایی جهت کاهش آلوآنتی‌بادی‌ها و سلول‌های B آلوراکتیو

همراه با شناخت اهمیت آلوآنتی‌بادی‌ها در رد حاد و شاید مزمن، درمان‌هایی که به منظور هدف قراردادن آنتی‌بادی‌ها و سلول‌های B در سایر بیماری‌ها توسعه پیدا کرده‌اند، اکنون در بیماران پیوندی مورد استفاده قرار می‌گیرند. برای مثال، پلاسمافرزیس گاهی برای درمان رد حاد وابسته به آنتی‌بادی مورد استفاده قرار می‌گیرد. در این فرآیند خون مریض به داخل یک ماشین پمپ می‌شود که پلاسما را برداشت کرده اما سلول‌های خونی را به جریان خون باز می‌گرداند. با این راهکار آنتی‌بادی‌های در گردش نظیر آنتی‌بادی‌های آلوراکتیو پاتوژن را می توان حذف نمود. ایمونوگلبولین داخل وریدی (IVIG) که برای درمان چندین بیماری التهابی با واسطه آنتی‌بادی نیز مورد استفاده قرار می‌گیرد، در درمان رد حاد با واسطه آنتی‌بادی به کار می‌رود. در درمان با IVIG، IgG جمع‌آوری شده از دهندگان طبیعی به صورت داخل وریدی به بیمار تزریق می‌شود. مکانیسم عمل آن کاملاً شناخته نشده است اما احتمالاً شامل اتصال IgG تزریق شده به پذیرنده‌های Fc بیماران در روی انواع سلول‌ها می‌باشد، بنابراین کاهش تولید آلوآنتی‌بادی‌ها و توقف اعمال اجرایی آنتی‌بادی‌های خود بیمار را موجب می‌شود. IVIG همچنین تجزیه آنتی‌بادی‌های بیمار را با مهار رقابتی اتصال آنها به پذیرنده Fc نوزادی تسریع می‌کند (فصل ۵). تخلیه سلول B با تجویز rituximab، که یک آنتی‌بادی ضد CD20 است و جهت درمان لنفوماهای سلول B و بیماری‌های خودایمن مورد تأیید می‌باشد، در بعضی از موارد رد پیوند حاد با واسطه آنتی‌بادی مورد استفاده قرار می‌گیرد. bortezomib که مهارکننده پروتئازوم است و باعث کشتن پلاسماسل‌ها می‌شود و برای درمان مالتیپل میلوما مورد تأیید است، گاهی برای درمان رد آلوگرافت وابسته به آنتی‌بادی به کار می‌رود.

داروهای ضدالتهابی

عوامل ضدالتهابی، مخصوصاً کورتیکواستروئیدها غالباً برای کاهش واکنش التهابی علیه اندام‌های آلوگرافت به کار می‌روند. مکانیسم عمل فرضی این هورمون‌های طبیعی و آنالوگ‌های صناعی آنها مهار سنتز و ترشح سایتوکاین‌هایی نظیر TNF، IL-1 و سایر مدیاتورهای التهابی مانند پروستاگلاندین‌ها، گونه‌های فعال اکسیژن و نیتریک اکساید تولید شده توسط ماکروفاژها و سایر سلول‌های التهابی می‌باشد. اثر کلی این درمان کاهش فراخوانی لکوسیت‌ها، کاهش التهاب و آسیب بافت پیوندی است.

روش‌های سرکوبگر ایمنی فعلی، بقای پیوند را به طور قابل ملاحظه‌ای بهبود بخشیده‌اند. پیش از استفاده از مهارکننده‌های کلسی‌نورین، درصد بقای یک سالهٔ پیوندهای کلیهٔ اهدائی از اجساد غیرخویشاوند، بین ۶۰-۵۰٪ و در مورد پیوندهای اهدائی از افراد خویشاوند زنده، ۹۰٪ بوده است (آنهایی که بهتر با دریافت کنندگان پیوند، سازگار [matched] شده‌اند). با معرفی سایکلوسپورین، تاکرولیموس، راپامایسین و MMF درصد بقای پیوندهای کلیه اهدائی از اجساد غیرخویشاوند به حدود ۹۰٪ در یک سال رسیده است. در پیوند قلب که سازگاری HLA امکان‌پذیر نیست، بقای پیوند پس از مصرف گروه‌های مختلفی از داروهای ایمونوساپرسیو که قبلاً مرور شد بهبود قابل ملاحظه‌ای پیدا کرده و در حال حاضر درصد بقای ۱ سالهٔ آن به ۹۰٪ و بقای ۵ سالهٔ آن به ۷۵٪ رسیده است. تجربه با سایر اندام‌ها بسیار محدود است، اما میزان بقاء با درمان ایمونوساپرسیو مدرن بهبود یافته است، به ترتیب بقای ۱۰ ساله برای پیوند پانکراس و کبد، ۶۰ و ۷۵ درصد است و بقای ۳ ساله برای دریافت‌کنندگان پیوند ریه ۷۰ تا ۸۰ درصد است.

معمولاً سرکوب ایمنی شدید در زمان پیوند در گیرندگان آلوگرافت با ترکیبی از داروها آغاز می‌شود که درمان القایی

(induction therapy) نامیده می‌شد. پس از چند روز داروها برای حفظ درازمدت سرکوب ایمنی تغییر می‌یابند. برای مثال، در مورد پیوند کلیه بالغین، یک بیمار ممکن است ابتدا با یک آنتی‌بادی تخلیه کنندهٔ ضدسلول T یا ضد گیرنده IL-2 و دوز بالای کورتیکواستروئید درمان شود و سپس درمان روی مهارکنندهٔ کلسی‌نورین، یک آنتی‌متابولیت و شاید دوز پائین کورتیکواستروئیدها حفظ شود. رد حاد در زمان وقوع به وسیلهٔ درمان سریع با ایمونوساپرسیو شدید کنترل می‌شود. در پیوند مدرن، رد مزمن یک علت شایع رد آلوگرافت، مخصوصاً در پیوند قلب است. رد مزمن خیلی کمتر از رد حاد به سرکوب ایمنی پاسخ می‌دهد.

درمان سرکوبگر ایمنی منجر به افزایش استعداد به عفونت‌ها و تومورها می‌شود. هدف اصلی سرکوب ایمنی در درمان رد پیوند کاهش تولید و عملکرد سلول‌های T یاریگر و CTL ها می‌باشد که باعث رد سلولی حاد می‌شوند. بنابراین جای تعجب نیست که دفاع ضدویروسی و ضد پاتوژن‌های داخل سلولی دیگر و تومورها که وظیفه فیزیولوژیک سلول‌های T است، در گیرندگان پیوند دارای سیستم ایمنی مهار شده دچار اختلال گردد. فعال‌شدن دوباره ویروس‌های هرپس نهفته یک مشکل شایع در بیماران دچار سرکوب ایمنی است که شامل سایتومگالوویروس، هرپس سیمپلکس ویروس، ویروس واریسلا زوستر و اپشتین‌بار (EBV) است. به همین دلیل گیرندگان پیوند اکنون درمان ضدویروسی پروفیلاکتیک برای عفونت‌های هرپس ویروس دریافت می‌کنند. گیرندگان آلوگرافت با سیستم ایمنی سرکوب شده در معرض خطر بیشتری برای انواعی از عفونت‌های فرصت‌طلب قرار دارند که به صورت طبیعی در افراد دارای سیستم ایمنی کامل رخ نمی‌دهند؛ از جمله عفونت‌های قارچی (پنوموسیستیس ژیروسی، هیستوپلاسموزیس، کوکسیدیوایدومایکوزیس، میکروسپوریدیوزیس) و عفونت‌های پروتوزوایی (توکسوپلاسموزیس و کریپتوسپوریدیوزیس). گیرندگان آلوگرافت با سیستم ایمنی سرکوب شده در معرض خطر بیشتری برای ایجاد سرطان در مقایسه با جمعیت نرمال هستند از جمله اشکال مختلف سرطان پوست. مشخص شده است که برخی از تومورها که به صورت شایع‌تر در گیرندگان آلوگرافت یافت می‌شوند توسط ویروس‌ها ایجاد می‌گردند و در حقیقت به دلیل ایمنی ضدویروسی مختل شده به وجود می‌آیند. این تومورها شامل کارسینوم گردن رحم، که با عفونت پاپیلوما ویروس انسانی مرتبط است و لنفومای ایجاد شده توسط عفونت EBV هستند. لنفوماهای یافت شده در گیرندگان آلوگرافت تحت عنوان اختلالات لنفوپرولیفراتیو پس از پیوند (PTLDs) نامیده می‌شوند و اغلب از لنفوسیت‌های B آلوده به EBV مشتق می‌شوند.

علیرغم خطر عفونت و تومورهای مربوط به داروهای سرکوبگر ایمنی، محدودیت اصلی دوزهای قابل تحمل اغلب این داروها، شامل مهارکننده‌های کلسی‌نورین، مهارکننده‌های mTOR، آنتی‌متابولیت‌ها و کورتیکواستروئیدها، سمیت مستقیم آنها روی سلول‌هایی است که با سرکوب ایمنی مرتبط نیستند. در برخی موارد سمیت همان سلولی را تحت تأثیر قرار می‌دهد که رد پیوند قرار می‌دهد، مانند سمیت سایکلوسپورین علیه سلول‌های اپی‌تلیال توبولار کلیه که می‌تواند تفسیر کاهش عملکرد کلیوی در گیرنده‌های آلوگرافت کلیه را مشکل سازد.

روش‌های القای تحمل اختصاصی دهنده

برای جلوگیری از رد آلوگرافت می‌توان در گیرندهٔ پیوند تحمل نسبت به آلوآنتی‌ژن‌های پیوند ایجاد کرد. در این مورد، مفهوم تحمل آن است که علیرغم عدم مصرف یا قطع مصرف داروهای سرکوبگر ایمنی و ضدالتهاب، سیستم ایمنی گیرندهٔ پیوند به بافت پیوندی آسیبی نمی‌رساند. تصور می‌شود که مکانیسم‌های تحمل نسبت به آلوگرافت شبیه همان مکانیسم‌هائی هستند که باعث تحمل نسبت به آنتی‌ژن‌های خودی می‌شوند (به فصل ۱۵ نگاه کنید)، یعنی شامل آنرژی، حذف یا سرکوب فعال سلول‌های T آلوراکتیو توسط سلول‌های Treg است. تحمل نسبت به پیوند مطلوب است زیرا برای آلوآنتی‌ژن، اختصاصی بوده و در نتیجه از مشکلات اساسی مربوط به سرکوب ایمنی غیراختصاصی یعنی کمبود ایمنی که منجر به افزایش استعداد ابتلاء به عفونت و ایجاد تومورها و سمیت دارویی می‌باشد به دور است. علاوه بر این، با ایجاد تحمل نسبت به پیوند می‌توان رد مزمن را کاهش داد زیرا می‌دانیم عوامل سرکوبگر ایمنی به کار رفته برای پیشگیری و برگشت حملات رد حاد تاکنون تأثیری بر رد مزمن نداشته‌اند.

رویکردهای تجربی و مشاهدات بالینی مختلف نشان داده‌اند که امکان کسب تحمل نسبت به آلوگرافت وجود دارد. مداوار (Medawar) و همکارانش در آزمایش‌های خود در موش‌ها نشان دادند که در صورتی که موش نوزاد یک سوش (گیرنده) سلول‌های طحالی موشی از سوش دیگر (دهنده) را دریافت کند از آن پس گیرنده، پیوند پوست از دهنده را خواهد پذیرفت. این تحمل برای آلوآنتی‌ژن ویژگی دارد چرا که گیرنده از سوش‌های دیگری که آلل‌های MHC متفاوت از سلول طحالی دهنده را بارز می‌نمایند، پیوند را نمی‌پذیرد. در بیمارانی که پیش از پیوند کلیه، به طور مکرر خون‌های حاوی لکوسیت‌های آلوژن را دریافت کرده بودند؛ میزان بروز حملات رد حاد بسیار کمتر از بیمارانی بوده است که خونی دریافت نکرده بودند. توضیح احتمالی این اثر آن است که وارد نمودن لکوسیت‌های آلوژن از طریق انتقال خون باعث ایجاد تحمل نسبت به آلوآنتی‌ژن‌ها می‌شود. یکی از مکانیسم‌های زمینه‌ای برای القای تولرانس می‌تواند این باشد که سلول‌های دهندهٔ منتقل شده حاوی سلول‌های دندریتیک نابالغی هستند که باعث القای بی‌پاسخی علیه آلوآنتی‌ژن‌های دهنده می‌شوند. در حقیقت، امروزه انتقال خون به گیرندگان پیوند پیش از انجام عمل پیوند به عنوان یک روش پیشگیری کننده جهت کاهش رد پیوند، کاربرد وسیعی پیدا کرده است.

چندین استراتژی جهت القای تحمل اختصاصی دهنده در گیرنده‌های آلوگرافت مورد ارزیابی قرار گرفته‌اند.

- ***بلوک‌کردن کمک محرک‌ها.*** تصور بر این است که شناسایی آلوآنتی‌ژن‌ها در غیاب کمک محرک‌ها منجر به تولرانس سلول T می‌شود و برخی شواهد تجربی در حیوانات نیز از آن حمایت می‌کند. با این حال تجربه بالینی با عوامل بلوک‌کننده کمک محرک‌ها این است که آنها مانع پاسخ‌های ایمنی علیه آلوگرافت شده اما تولرانس طولانی مدت ایجاد نمی‌کنند و بیماران باید روی درمان باقی بمانند.
- ***کایمریسم سلول‌های خونساز (هماتوپوئتیک کایمریسم).*** ما قبلاً اشاره کردیم که انتقال سلول‌های خونی دهنده به گیرندهٔ پیوند، مانع رد پیوند می‌شود. اگر سلول‌های دهندهٔ تزریق شده یا پیش‌سازهای سلولی آنها برای زمان طولانی در گیرنده باقی بمانند، گیرنده کایمر خواهد شد. در تعداد کمی از گیرندگان آلوگرافت کلیه، تولرانس آلوگرافت طولانی مدت با واسطه کایمریسم هماتوپوئتیک ایجاد شده است. این تولرانس به وسیله پیوند HSC دهنده در زمان پیوند عضو آلوژن به وجود آمده است. البته خطرهای پیوند HSC و دسترسی به دهنده‌های مناسب ممکن است کاربرد این روش را محدود کند.
- ***القاء یا انتقال سلول‌های T تنظیمی.*** تلاش‌ها برای ایجاد سلول‌های T تنظیمی اختصاصی دهنده در کشت و انتقال آنها به گیرنده پیوند در حال انجام است. چندین موفقیت در گیرنده‌های پیوند HSC گزارش شده است که در آنها تزریق‌های سلول‌های T تنظیمی، GVHD را کاهش داده است.

در موارد نادر، برخی از پیوندها حتی پس از توقف یا کاهش قابل توجه سرکوب ایمنی به دلیل عفونت یا سمیت، باقی می‌مانند. این امر بیشتر در پیوند کبد مشاهده می‌گردد. پزشکان از اصلاح تولرانس عملیاتی (operational) برای این پدیده استفاده می‌کنند. در بیشتر موارد مشخص نیست که آیا پاسخ‌های سلول‌های T آلوراکتیو کاهش می‌یابند یا خاموش می‌شوند. همچنین مشخص نیست که چرا این مورد بیشتر در پیوند کبد روی می‌دهد.

پیوند زنوژن

استفاده از پیوند اندام توپر (solid) به عنوان یک درمان بالینی به دلیل تعداد ناکافی اندام‌های دهنده در دسترس، به شدت محدود است. به این علت، امکان پیوند اندام‌ها از سایر پستانداران، مانند خوک، به گیرنده‌های انسانی توجه زیادی را به خود جلب کرده است.

مانع ایمونولوژیک اصلی در پیوند زنوژن حضور آنتی‌بادی‌های طبیعی در گیرندگان انسان است که باعث رد فوق حاد می‌شوند. بیش از ۹۵ درصد پریمات‌ها، آنتی‌بادی‌های طبیعی از نوع IgM دارند که با شاخص‌های کربوهیدراتی موجود در سطح سلول‌های اعضای گونه‌های دیگر که از نظر تکاملی فاصله دارند، نظیر خوک، و دارای اندام‌های سازگار از نظر آناتومیکی با انسان است، واکنش

میدهند قسمت اعظم آنتی بادی های طبیعی ضد خوک در انسان برعلیه یک شاخص کربوهیدراتی خاص تولید می شوند که بر اثر عمل یک آنزیم α ـ گالاکتوزیل ترانسفراز خوکی به وجود می آید. این آنزیم یک قطعهٔ گالاکتوز متصل به کربن آلفا را بر روی همان سوبسترایی قرار می‌دهد که در سلول‌های انسان و سایر پریمات‌ها، با افزوده‌شدن فوکوز به آن، آنتی‌ژن گروه خونی H به وجود می‌آید. محققین برای حل این مشکل خوک‌هایی تولید کردند که در ژن α گالاکتوزیل ترانسفراز knockout می‌باشند، اما این استراتژی به تنهایی موفقیت‌آمیز نبود. انسان‌ها به ندرت آنتی‌بادی‌های طبیعی بر علیه شاخص‌های کربوهیدراتی گونه‌های کاملاً نزدیک نظیر شامپانزه تولید می‌کنند. بنابراین اندام‌های شامپانزه یا سایر پریمات‌های عالی‌تر از نظر تئوری می‌توانند در انسان به کار روند. با وجود این، مسائل اخلاقی و قانونی، چنین اعمالی را محدود کرده است.

آنتی‌بادی‌های طبیعی ضد زنوگرافت‌ها از طریق همان مکانیسم‌هایی که باعث رد آلوگرافت فوق حاد می‌شوند، رد فوق حاد را برمی‌انگیزند. این مکانیسم‌ها شامل تولید فاکتورهای پیش انعقادی سلول‌های اندوتلیال و مواد تجمع‌دهندهٔ پلاکتی همراه با کاهش مکانیسم‌های ضدانعقادی اندوتلیوم می‌باشند. با وجود این، پیامدهای فعال‌شدن کمپلمان انسانی بر سطح سلول‌های خوک معمولاً بسیار شدیدتر از پیامدهای فعال‌شدن کمپلمان به وسیلهٔ آنتی‌بادی‌های طبیعی بر سطح سلول‌های آلوژن انسانی می‌باشد، زیرا ممکن است تعدادی از پروتئین‌های تنظیمی کمپلمان ساخته شده توسط سلول‌های خوک، قادر به واکنش‌دهی با پروتئین‌های کمپلمان انسانی نباشد و در نتیجه نمی‌توانند میزان آسیب توسط کمپلمان را محدود کنند (به فصل ۱۳ نگاه کنید). به این دلایل پژوهشگران خوک‌های اصلاح شده از لحاظ ژنتیکی را تولید کرده‌اند که برای پروتئین‌های تنظیمی کمپلمان انسانی ترانس‌ژن هستند. تکنولوژی ویرایش ژن CRISPR-Cas9 امروزه برای تولید خوک‌هایی با چندین تغییر ژنتیکی به منظور کاهش رد زنوگرافت به کار گرفته شده است.

حتی اگر جلوی رد فوق حاد گرفته شود، زنوگرافت‌ها اغلب به وسیلهٔ نوعی رد عروقی حاد آسیب می‌بینند که در طی ۳ـ۲ روز پس از پیوند اتفاق می‌افتد. این نوع رد، رد زنوگرافت تأخیری (delayed xenograft rejection)، رد حاد تسریع‌شده (accelerated acute rejection) یا رد عروقی حاد نامیده می‌شود و با ترومبوز داخل عروقی و نکروز دیوارهٔ رگ‌ها مشخص می‌گردد. مکانیسم‌های رد زنوگرافت تأخیری کاملاً شناخته نشده‌اند. یافته‌های اخیر نشان می‌دهند که احتمالاً بر اثر ناسازگاری بین پلاکت پریمات و سلول‌های اندوتلیال خوک می‌باشد که ترومبوز مستقل از آسیب با واسطهٔ آنتی‌بادی را ایجاد می‌کند.

زنوگرافت‌ها می‌توانند توسط پاسخ‌های ایمنی با واسطهٔ سلول‌های T در برابر زنوآنتی‌ژن‌ها نیز رد شوند. تصور می‌شود که مکانیسم‌های رد سلولی زنوگرافت‌ها شبیه به همان مکانیسم‌هائی هستند که در رد آلوگرافت شرح دادیم.

انتقال خون و آنتی‌ژن‌های گروه خونی ABO و Rh

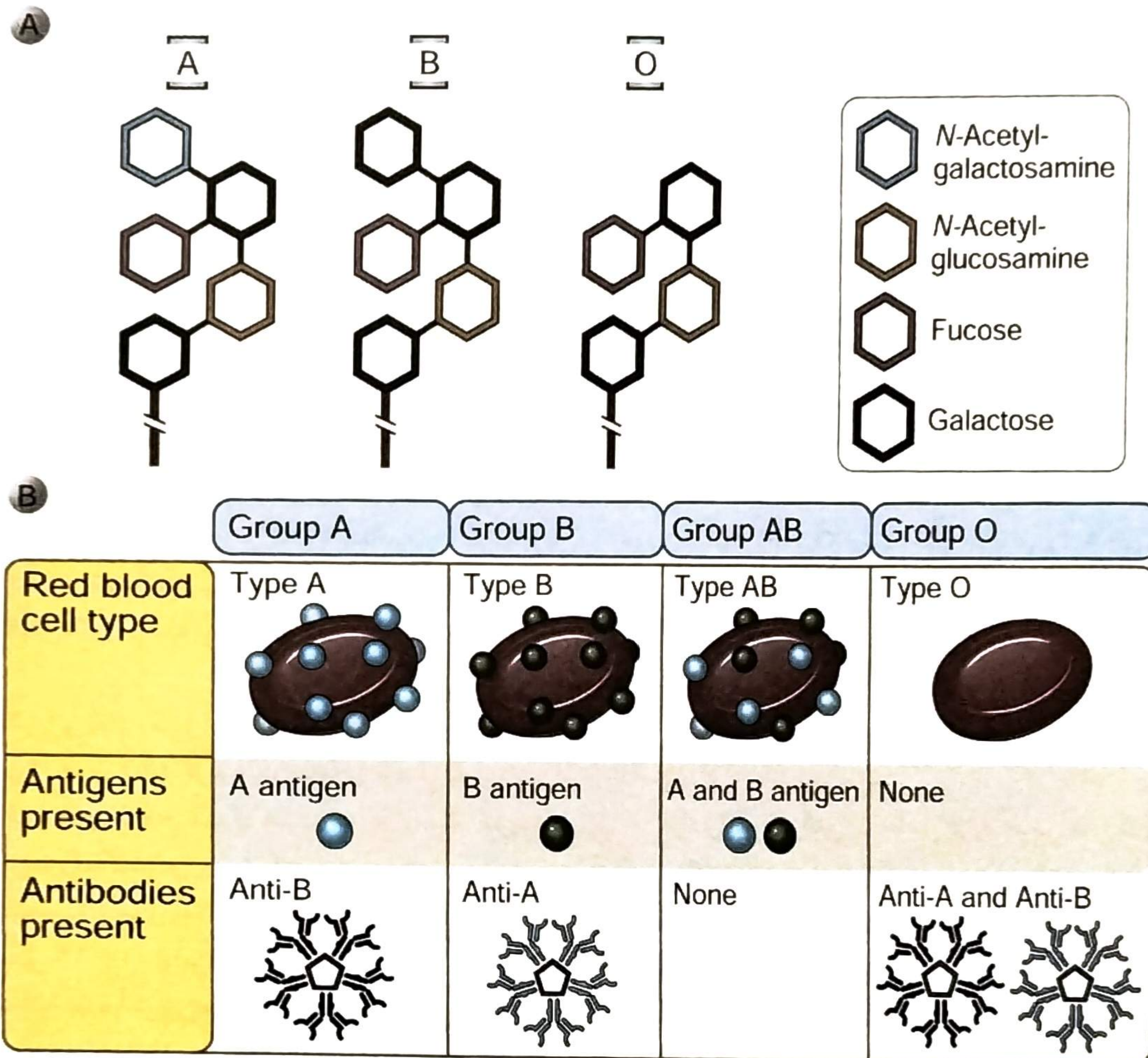
انتقال خون نوعی پیوند است که در آن خون کامل یا سلول‌های خونی از یک یا چند فرد به صورت داخل وریدی به گردش خون فرد دیگری منتقل می‌شود. از انتقال خون، اغلب جهت جبران خون از دست‌رفته در خون‌ریزی یا برطرف‌نمودن کمبودهای حاصله از تولید ناکافی سلول‌های خونی که در انواعی از بیماری‌ها رخ می‌دهد استفاده می‌شود. مانع اصلی بر سر راه انتقال موفقیت‌آمیز خون، پاسخ ایمنی به مولکول‌های واقع در سطح سلول می‌باشد که میان افراد متفاوت است. مهم‌ترین سیستم آلوآنتی‌ژن در انتقال خون، سیستم ABO می‌باشد که بعداً با جزئیات شرح داده خواهد شد. افرادی که فاقد آنتی‌ژن گروه خونی خاصی هستند آنتی‌بادی‌های طبیعی IgM بر علیه آن آنتی‌ژن تولید می‌کنند. در صورتی که فرد فاقد آنتی‌ژن مورد نظر، سلول‌های خونی بارزکننده آن آنتی‌ژن را دریافت کند آنتی‌بادی‌های موجود از قبل به سلول‌های منتقل‌شده، اتصال می‌یابند، کمپلمان را فعال می‌نمایند و واکنش‌های انتقال خون (transfusion reactions) را ایجاد می‌کنند که تهدیدکننده حیات می‌باشد. انتقال خون در صورت ناسازگاری ABO یک واکنش همولیتیک فوری را شروع می‌کند که به تخریب درون عروقی گلبول‌های قرمز خون، احتمالاً با واسطه سیستم کمپلمان و فاگوسیتوز وسیع اریتروسیت‌های پوشیده از آنتی‌بادی و کمپلمان توسط ماکروفاژها در کبد و طحال، منجر

می‌شود. هموگلوبین آزادشده از گلبول‌های قرمز لیز شده به مقداری هست که برای سلول‌های کلیوی سمی بوده و موجب نکروز حاد توبول‌های کلیوی و نارسایی کلیوی می‌شود. تب شدید، شوک و انعقاد وسیع داخل عروقی ایجاد می‌شود که احتمالاً نشانه‌ای از رهاشدن مقادیر زیادی از سایتوکاین‌ها می‌باشد (به طور مثال TNF یا IL-1). انعقاد وسیع داخل عروقی، فاکتورهای انعقادی را سریع‌تر از میزان تولید آنها مصرف می‌کند و بیمار به علت خونریزی و در حضور انعقاد منتشر برخلاف انتظار می‌میرد. واکنش‌های همولیتیک تأخیری در نتیجه ناسازگاری آنتی‌ژن‌های گروه‌های خونی فرعی رخ می‌دهند. این امر منجر به از دست‌رفتن فزاینده گلبول‌های قرمز انتقالی می‌گردد و متعاقب آن آنمی و یرقان ایجاد می‌شود که پیامدهای انباشته شدن بیش از حد پیگمان‌های حاصله از هموگلوبین در کبد می‌باشد.

آنتی‌ژن‌های گروه خونی ABO

آنتی‌ژن‌های ABO کربوهیدرات‌های متصل به پروتئین‌ها و لیپیدهای سطح سلول هستند که به وسیلهٔ آنزیم‌های پلی‌مورف گلیکوزیل ترانسفراز سنتز می‌شوند که براساس آلل‌های به ارث رسیده فعالیت متفاوتی دارند (شکل ۱۴-۱۷). اولین سیستم آلوآنتی‌ژنی که در پستانداران شناخته شده آنتی‌ژن‌های ABO بودند. نام این آنتی‌ژن‌های کربوهیدراتی اختصاصی به جهت حضور بر سطح گلبول‌های قرمز خون قرار داده شده است اما آنها بر سطح سلول‌های اندوتلیال و اپی‌تلیال نیز یافت می‌شوند. تمام افراد طبیعی یک گلیکان مرکزی را سنتز می‌کنند که عمدتاً به پروتئین‌های غشاء پلاسمایی متصل است. بیشتر افراد دارای آنزیم فوکوزیل ترانسفراز می‌باشند که فوکوز را به واحد قندی غیرانتهایی گلیکان مرکزی می‌افزاید و گلیکان فوکوزیله آنتی‌ژن H نامیده می‌شود. یک ژن منفرد بر روی کروموزوم ۹، آنزیم گلیکوزیل ترانسفراز را کد می‌نماید که ممکن است تغییرات بیشتری را بر روی آنتی‌ژن H اعمال کند. سه نوع واریانت آللیک برای این ژن وجود دارد. محصول ژنی آلل O فعالیت آنزیمی ندارد. آنزیم کدشونده با آلل A، N - استیل گالاکتوزآمین انتهایی را بر روی آنتی‌ژن H منتقل می‌کند و محصول ژنی آلل B، گالاکتوز انتهایی را انتقال می‌دهد. افرادی که از نظر آلل O هموزیگوت هستند نمی‌توانند قندهای انتهایی را به آنتی‌ژن H متصل کنند و تنها آنتی‌ژن H را بروز می‌دهند. برعکس افرادی که یک آلل A دارند (هموزیگوت AA، هتروزیگوت AO یا هتروزیگوت AB) با افزودن N - استیل گالاکتوز آمین انتهایی به تعدادی از آنتی‌ژن‌های H خود، آنتی‌ژن A را می‌سازند، به همین ترتیب افرادی که یک آلل B را بارز می‌کنند (هموزیگوت BB، هتروزیگوت BO یا هتروزیگوت AB) با اضافه کردن گالاکتوز انتهایی به تعدادی از آنتی‌ژن‌های H خود، آنتی‌ژن B را می‌سازند. افراد هتروزیگوت AB از برخی از آنتی‌ژن‌های H خود، هر دو آنتی‌ژن A و B را می‌سازند. واژه‌ها ساده شده‌اند به طوری که به افراد OO، گروه خونی O؛ افراد AA و AO، گروه خونی A؛ افراد BB و BO، گروه خونی B و افراد AB گروه خونی AB گفته می‌شود. موتاسیون در ژن کدکننده فوکوزیل ترانسفراز که آنتی‌ژن H را تولید می‌کند به ندرت دیده می‌شود؛ افرادی که برای چنین موتاسیونی هموزیگوت می‌باشند به آنها گروه Bombay گفته می‌شود و آنتی‌ژن‌های H، A یا B را تولید نمی‌نمایند.

افرادی که یک آنتی‌ژن خاص گروه خونی A یا B را بارز می‌کنند نسبت به آن تحمل دارند اما افرادی که آن آنتی‌ژن را بیان نمی‌کنند آنتی‌بادی‌های طبیعی تولید می‌کنند که آنتی‌ژن را شناسایی می‌نمایند. در حقیقت تمام افراد آنتی‌ژن H را بارز می‌کنند و از این جهت نسبت به آن تحمل دارند و آنتی‌بادی آنتی H تولید نمی‌نمایند. افرادی که آنتی‌ژن‌های A یا B را بارز می‌کنند نسبت به این مولکول‌ها تحمل دارند و به ترتیب آنتی‌بادی‌های آنتی A یا آنتی B تولید نمی‌کنند. با این وجود، افراد O و A آنتی‌بادی‌های آنتی B از جنس IgM تولید می‌کنند در حالی که افراد O و B آنتی‌بادی‌های آنتی A از جنس IgM تولید می‌کنند. افراد دارای فنوتیپ بمبئی که قادر به تولید آنتی‌ژن مرکزی H نمی‌باشند، بر علیه آنتی‌ژن‌های H، A و B آنتی‌بادی می‌سازند. این امر متناقض به نظر می‌رسد افرادی که یک آنتی‌ژن گروه خونی را بیان نمی‌کنند، علیه آن آنتی‌بادی می‌سازند. توجیه احتمالی این است که آنتی‌بادی‌های تولید شده علیه گلیکولیپیدهای باکتری‌های روده با آنتی‌ژن‌های ABO واکنش متقاطع می‌دهند مگر این که فرد نسبت به یکی یا بیشتر آنها تحمل داشته باشد. قابل پیش‌بینی است، وجود هر آنتی‌ژن گروه خونی بر روی گلبول‌های قرمز فرد



شکل ۱۴-۱۷. آنتی‌ژن‌های گروه خونی ABO. A. آنتی‌ژن‌های گروه خونی ساختارهای کربوهیدراتی اضافه شده به پروتئین‌ها یا لیپیدهای سطح سلول توسط عملکرد گلیکوزیل ترانسفرازها هستند (متن را نگاه کنید). **B.** آنتی‌ژن‌های گروه خونی مختلف توسط اضافه‌شدن گروه‌های قندی متفاوت به وسیله گلیکوزیل ترانسفرازهای متفاوت به ارث رسیده ایجاد می‌شوند. افرادی که آنتی‌ژن گروه خونی خاصی را بیان می‌کنند نسبت به آن آنتی‌ژن تحمل دارند اما آنتی‌بادی‌های طبیعی را می‌سازند که با دیگر آنتی‌ژن‌های گروه خونی واکنش می‌دهند.

باعث القای تحمل نسبت به آن آنتی‌ژن می‌شود.

در انتقال خون بالینی انتخاب دهندهٔ خون برای یک گیرندهٔ خاص براساس بیان آنتی‌ژن‌های گروه خونی و پاسخ‌های آنتی‌بادی علیه آنها صورت می‌گیرد. اگر بیماری گلبول‌های قرمز را از دهنده‌ای دریافت کند که آنتی‌ژنی به غیر از آنتی‌ژن‌های روی گلبول قرمز خود را بارز می‌نمایند، واکنش انتقال خون صورت می‌پذیرد (که قبلاً شرح داده شد). افراد AB انتقال خون از تمام اهداکنندگان را تحمل می‌نمایند و گیرندگان عمومی نامیده می‌شوند. به همین صورت، افراد با گروه خونی O تنها نسبت به اهداکنندگان O تحمل می‌کنند اما به همه گیرندگان می‌توانند خون اهدا کنند و از این رو دهندگان عمومی خوانده می‌شوند. عموماً تفاوت در گروه‌های خونی فرعی تنها پس از انتقال خون مکرر و تولید پاسخ ثانویه آنتی‌بادی، موجب تخریب گلبول‌های قرمز می‌گردد.

آنتی‌ژن‌های گروه خونی A و B علاوه بر سلول‌های خونی

بر روی بسیاری دیگر از انواع سلولی از جمله سلول‌های اندوتلیال بارز می‌شوند. به همین علت، تشخیص گروه خونی ABO برای جلوگیری از رد فوق‌حاد آلوگرافت‌های اعضای توپر بسیار اهمیت دارد و در قسمت‌های قبلی به آن پرداخته شد. ناسازگاری ABO بین مادر و جنین مشکلی برای جنین ایجاد نمی‌کند زیرا اکثر آنتی‌بادی‌های ضدکربوهیدراتی IgM هستند و از جفت عبور نمی‌کنند.

سایر آنتی‌ژن‌های گروه خونی

آنتی‌ژن لوئیس

گلیکوپروتئین‌های مشابهی که شاخص‌های گروه خونی A و B را حمل می‌کنند، می‌توانند توسط سایر گلیکوزیل ترانسفرازها تغییر یافته و آنتی‌ژن‌های گروه خونی مینور را ایجاد نمایند. برای مثال، اضافه‌شدن فوکوز به مکان‌های غیرانتهایی دیگر می‌تواند توسط آنزیم‌های فوکوزیل ترانسفراز متفاوت کاتالیز گردد و اپی‌توپ‌های سیستم آنتی‌ژنی لوئیس ایجاد شود. آنتی‌ژن‌های لوئیس اخیراً توجه ایمونولوژیست‌ها را جلب نموده‌اند زیرا این گروه‌های کربوهیدراتی به عنوان لیگاند برای سلکتین ـ E و سلکتین ـ P عمل می‌کنند و بنابراین در مهاجرت لکوسیتی نقش دارند (فصل ۳ را ببینید). آنها به هر حال عامل پاسخ‌های قدرتمند در انتقال خون نمی‌باشند زیرا افراد علیه این آنتی‌ژن، آنتی‌بادی‌های طبیعی تولید نمی‌کنند.

آنتی‌ژن رزوس

آنتی‌ژن‌های رزوس (Rh) که نام آن برگرفته از یک گونه میمون است که نخستین بار این آنتی‌ژن در آن شناسایی شد یک دسته از آنتی‌ژن‌های گروه خونی مهم از نظر بالینی می‌باشند. آنتی‌ژن‌های Rh پروتئین‌های غیرگلیکوزیله و هیدروفوب سطح سلول می‌باشند که در غشای گلبول‌های قرمز خون یافت می‌شوند و از نظر ساختمانی با سایر پروتئین‌های غشاء گلبول قرمز که نقش ناقل transporter را ایفا می‌نمایند، قرابت دارند. پروتئین‌های Rh به وسیله دو ژن کاملاً مرتبط با هم و بسیار هومولوگ کد می‌شوند اما تنها یکی از آنها RhD نامیده می‌شود که از نظر بالینی در تعیین گروه خونی اهمیت دارد. علت آن این است که نزدیک به ۱۵ درصد جمعیت دچار حذف آلل RhD یا تغییراتی در آن شده‌اند. این افراد که Rh منفی نامیده می‌شوند به آنتی‌ژن RhD تحمل ندارند و در صورت مواجهه با گلبول‌های قرمز Rh مثبت بر علیه آن آنتی‌بادی می‌سازند.

اهمیت اصلی بالینی آنتی‌بادی‌های ضد Rh مربوط به واکنش‌های همولیتیک در دوران تکامل جنینی است که به واکنش‌های انتقال خون شباهت دارد. مادران Rh منفی که جنین Rh مثبت دارند به گلبول‌های قرمز جنینی وارد شده به جریان خون مادری، معمولاً در هنگام زایمان، حساس می‌شوند. از آنجایی که آنتی‌ژن Rh یک پروتئین است، برخلاف آنتی‌ژن‌های ABO کربوهیدراتی، در مادران Rh منفی آنتی‌بادی IgG تعویض کلاس شده و با میل پیوندی زیاد تولید می‌شود. حاملگی‌های بعدی با جنین Rh مثبت مخاطره‌آمیز است چرا که آنتی‌بادی‌های مادری آنتی‌بادی‌های مادری آنتی Rh از نوع IgG از جفت می‌توانند عبور نمایند و گلبول‌های قرمز جنین را تخریب کنند. این موضوع موجب **بیماری همولیتیک جنین و نوزاد** (**erythroblastosis fetalis**) می‌شود و برای جنین می‌تواند مرگبار باشد. با تزریق آنتی‌بادی آنتی RhD به مادر ظرف ۷۲ ساعت از تولد اولین نوزاد Rh مثبت، می‌توان از این بیماری جلوگیری نمود. این درمان، از القای تولید آنتی‌بادی‌های anti-Rh در مادر، توسط گلبول‌های قرمز Rh مثبت جنینی که به بدن مادر وارد شده‌اند، جلوگیری می‌کند. مکانیسم دقیق عمل آنتی‌بادی‌های تجویز شده، مشخص نیست ولی ممکن است شامل پاکسازی فاگوسیتی یا لیز با واسطه کمپلمان در گلبول‌های قرمز جنینی یا مهار فیدبکی وابسته به پذیرنده Fc در سلول‌های B اختصاصی RhD مادری باشد (فصل ۱۲).

پیوند سلول‌های بنیادی خونساز (HSC)

پیوند HSC یک رویکرد بالینی برای درمان بیماری‌های ناشی از نقص درونی در یک یا بیشتر رده‌های خونساز و به طور رایج‌تر، درمان سرطان سلول‌های خونی می‌باشد. در این روند، سلول‌های خونساز خود بیمار تخریب شده و HSCها از اهداکنندهٔ سالم به بیمار انتقال داده می‌شود. ما پیوند HSC را جدای از دیگر پیوندها مطرح می‌کنیم چون این نوع از پیوند دارای چندین ویژگی منحصر به فرد می‌باشد که در پیوند اندام‌های جامد با آنها برخورد نکردیم.

موارد استفاده، روش‌ها و سدهای ایمنی در پیوند سلول بنیادی هماتوپوئتیک

پیوند سلول‌های بنیادی هماتوپوئتیک چند توانه (pluripotent HSCs) در گذشته با استفاده از تلقیح سلول‌های مغز استخوان جمع‌آوری شده به وسیله آسپیراسیون صورت می‌گرفت و اغلب این فرآیند به نام پیوند مغز استخوان نامیده می‌شد. در روش‌های بالینی جدید، سلول‌های بنیادی خون‌ساز اغلب از دهندگان خون پس از درمان با فاکتورهای محرک کلونی که باعث بسیج سلول‌های بنیادی از مغز استخوان می‌شوند، فراهم می‌گردد. فرد گیرنده قبل از پیوند به منظور آزادکردن محل‌هایی برای لانه‌گزینی سلول‌های بنیادی منتقل شده و نیز در موارد درمان بدخیمی‌های خونسازی به منظور کشتن حتی‌المقدور سلول‌های بنیادی سرطانی، با ترکیبی از کموتراپی، ایمونوتراپی یا رادیوتراپی تحت درمان قرار می‌گیرد. پس از پیوند، سلول‌های بنیادی تزریق شده و جمعیت مغز استخوان گیرنده را مجدداً بازسازی کرده و به تمام رده‌های هماتوپوئتیک تمایز می‌یابند.

پیوند HSC از لحاظ بالینی بیشتر برای درمان لوسمی و پره‌لوسمی مورد استفاده قرار می‌گیرد. مکانیسم‌هایی که پیوند HSC توسط آن باعث درمان نئوپلاسم‌های هماتوپوئیتیک می‌شود اثر پیوند علیه تومور می‌باشد که سلول‌های T بالغ مغز استخوان یا سلول‌های بنیادی تلقیح شده، الوآنتی‌ژن‌ها را روی سلول‌های سرطانی باقی‌مانده شناسایی کرده و باعث تخریب آنها می‌شوند. سلول‌های NK در HSC تزریق شده نیز ممکن است سلول‌های لوسمیک را شناسایی کرده و از بین ببرند. از پیوند اتولوگ HSC برای درمان تومورهای مشتق از سلول‌های پلاسماسل به نام میلوما نیز استفاده می‌شود. از آنجا که بسیاری از سلول‌های بدخیم در مغز استخوان قرار دارند لذا زمانی که بیمار تحت رژیم تخلیه مغز استخوان قرار می‌گیرد، این سلول‌ها نیز از بین می‌روند. HSC هایی که پیوند می‌گردند، از همان بیمار می‌باشند اما حاوی سلول‌های میلومایی نیستند زیرا سلول‌های میلومایی در گردش خون وجود ندارند بنابراین عملکرد مغز استخوان بازیابی شده و سلول‌های توموری از بین می‌روند. همچنین، از آنجا که پیوند اتولوگ است، هیچ‌گونه خطری به جهت بروز GVHD وجود ندارد (بعداً توضیح داده خواهد شد).

پیوند HSC نیز به صورت بالینی برای درمان بیماری‌های ایجاد شده به وسیله موتاسیون‌های به ارث رسیده در ژن‌هایی که تنها سلول‌های مشتق از سلول‌های بنیادی هماتوپوئتیک مانند لنفوسیت‌ها یا سلول‌های قرمز خون را درگیر می‌کنند، به کار می‌رود. مثال‌هایی از بیماری‌هایی که به وسیلهٔ پیوند HSC درمان می‌شوند شامل بیماری نقص ایمنی مختلط شدید وابسته به X (X-SCID)، IPEX (بیماری که به دلیل موتاسیون در FOXP3 و نقص در سلول‌های T تنظیمی رخ می‌دهد) و موتاسیون‌های هموگلوبین نظیر بتاتالاسمی ماژور و آنمی داسی‌شکل، می‌باشند. همچنین X-SCID با پیوند HSC خود بیمار که ژن‌های نرمال را بیان می‌کنند و باعث اصلاح این نقص می‌شوند، درمان شده است. رویکردی مشابه در مورد سایر بیماری‌هایی که ژن دارای نقص در آنها شناخته شده است و این ژن در سلول‌های خونی که از سلول‌های HSC تولید می‌شوند دارای عملکرد است، به کار می‌رود. از آنجایی که این پیوندها اتولوگ هستند، مشکلات ایمونولوژیک به دنبال ندارند.

سلول‌های بنیادی هماتوپوئیتیک آلوژن به آسانی حتی توسط یک میزبان با سیستم ایمنی ضعیف نیز رد می‌شوند و به همین دلیل دهنده و گیرنده باید برای همه لوکوس‌های MHC دقیقاً سازگار باشند. مکانیسم‌های رد HSCها کاملاً شناخته نشده‌اند ولی علاوه بر مکانیسم‌های ایمنی آداپتیو، HSCها ممکن است به وسیله سلول‌های NK نیز رد شوند. نقش سلول‌های NK در رد پیوند مغز استخوان در مدل‌های تجربی حیوانی مورد مطالعه قرار گرفته است. موش‌های هیبرید F_1 اشعه دیده، مغز استخوان دریافتی از هر یک از والدین خالص را رد می‌کنند. این پدیده که مقاومت هیبرید (hybrid resistance) نامیده می‌شود، با قوانین کلاسیک پیوند اندام‌های توپر تفاوت دارد (که موش‌های F_1 هیچ واکنشی علیه پیوند از هر یک از والدین نشان نمی‌دهند، شکل ۳-۱۷). مقاومت هیبرید در موش‌های فاقد سلول T نیز دیده می‌شود و تخلیه سلول‌های NK گیرنده، توسط آنتی‌بادی‌های ضد سلول NK جلوی رد پیوند سلول‌های مغز استخوان از والدین را می‌گیرد. احتمالاً مقاومت هیبرید ناشی از واکنش‌دهی سلول‌های NK میزبان بر علیه پیش‌سازهای مغز استخوان است که فاقد مولکول‌های MHC کلاس I موجود بر سطح سلول‌های میزبان می‌باشند. به یاد آورید که

در حالت طبیعی شناسایی MHC کلاس I خودی فعال‌شدن سلول‌های NK را مهار می‌کند و اگر این مولکول‌های MHC خودی وجود نداشته باشند، سلول‌های NK از مهار خارج می‌شوند (شکل ۱۰-۴).

حتی اگر پیوند موفقیت‌آمیز باشد معمولاً دو مشکل دیگر در پیوند HSC دیده می‌شوند که عبارتند از: بیماری پیوند علیه میزبان (GVHD) و کمبود ایمنی که بعداً بحث می‌شود.

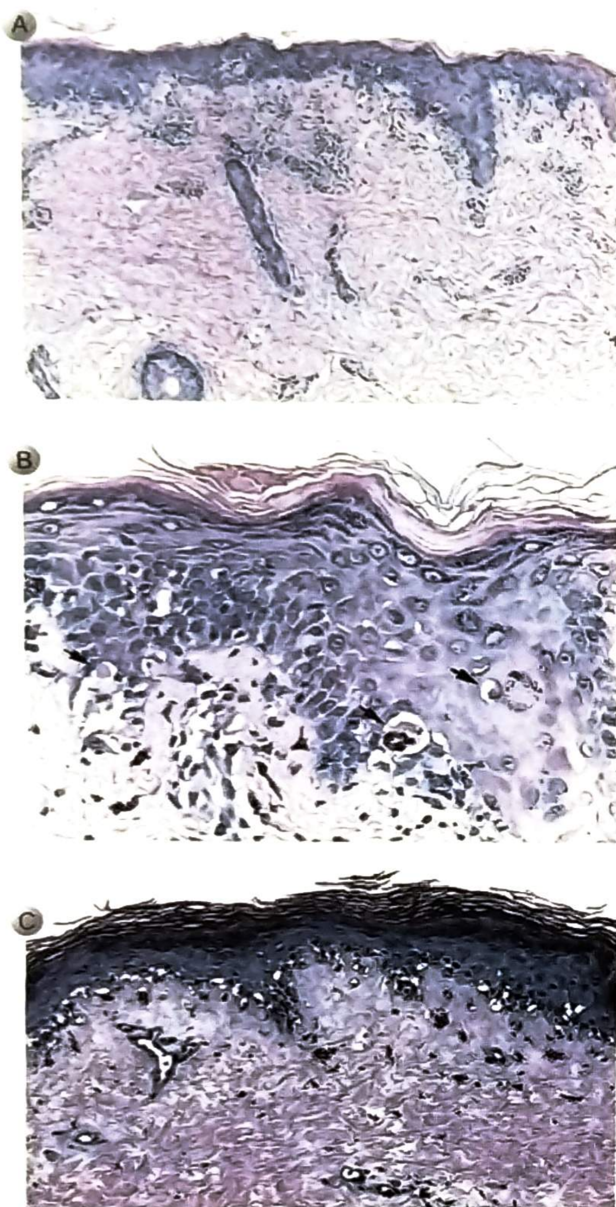
عوارض ایمونولوژیک پیوند سلول‌های بنیادی هماتوپوئتیک

بیماری پیوند علیه میزبان (Graft-Versus-Host disease)

بیماری پیوند علیه میزبان (GVHD) از طریق واکنش سلول‌های T بالغ پیوندی، موجود در HSC تلقیحی با آلوآنتی‌ژن‌های میزبان ایجاد می‌شود. این واکنش زمانی اتفاق می‌افتد که میزبان صلاحیت ایمنی خود را از دست داده باشد و در نتیجه توانائی رد سلول‌های آلوژن موجود در پیوند را نداشته باشد. در بیشتر موارد، واکنش بر علیه آنتی‌ژن‌های سازگاری بافتی فرعی میزبان به‌وجود می‌آید زیرا تا زمانی که دهنده و گیرنده از نظر آلل‌های MHC با همدیگر تفاوت داشته باشند، معمولاً پیوند مغز استخوان انجام نمی‌گیرد. GVHD ممکن است بعد از پیوند اندام‌های توپری که حاوی تعداد زیادی از سلول‌های T هستند، نظیر رودهٔ کوچک، ریه یا کبد نیز دیده شود.

GVHD عامل محدودکنندهٔ اصلی در موفقیت پیوند مغز استخوان است. به منظور پیشگیری از به وجود آمدن GVHD، بلافاصله بعد از پیوند HSC، داروهای سرکوبگر سیستم ایمنی شامل مهارکننده‌های کلسی‌نورین مانند سیکلوسپورین و تاکرولیموس، آنتی‌متابولیت‌ها مانند متوتروکسات، و سیرولیموس مهارکننده mTOR به گیرنده داده می‌شود. علی‌رغم این استراتژی‌های پیشگیری کننده قوی، GVHD دلیل اصلی مرگ و میر در میان دریافت کنندگان پیوند مغز استخوان محسوب می‌شود. GVHD را می‌توان براساس الگوهای بافت‌شناسی به دو شکل حاد و مزمن طبقه‌بندی کرد.

GVHD حاد با مرگ سلول‌های اپی تلیال پوست (شکل ۱۷-۱۵A,B)، کبد (بیشتر اپی تلیوم صفراوی) و مجرای معدی



شکل ۱۵-۱۷. هیستوپاتولوژی بیماری واکنش پیوند علیه میزبان در پوست. GVHD حاد. فوتومیکروگراف با قدرت پایین (A) و قدرت بالا (B) از بیوپسی پوست بیمار مبتلا به GVHD نشان داده شده‌اند. یک ارتشاح پراکندهٔ لنفوسیتی در محل اتصال درم- اپیدرم مشاهده می‌شود و آسیب به لایه اپی‌تلیال با فضاهایی در محل اتصال درم به اپی‌درم (تشکیل واکوئل)، سلول‌هایی با رنگ‌آمیزی غیرطبیعی کراتین (دیس‌کراتوزیس)، کراتینوسیت‌های آپوپتوتیک (فلش‌ها) و برهم‌خوردن سازماندهی بلوغ کراتینوسیت‌ها از لایه بازال به سطح مشخص می‌شود. GVHD مزمن. (C) GVHD مزمن ارتشاح پراکنده لنفوسیتی در محل اتصال درم- اپیدرم را نشان می‌دهد که گاهی باعث آسیب به کراتینوسیت‌ها می‌گردد. اپی‌درم نازک شده که نشان‌دهندهٔ آتروفی است. لایه زیرین درم به دلیل وجود دسته‌های کلاژن ضخیم شده که نشانگر اسکلروزیس می‌باشد.

روده‌ای مشخص می‌شود. از نظر بالینی، GVHD حاد با راش، یرقان، اسهال و خونریزی معدی روده‌ای مشخص می‌گردد. اگر مرگ سلول‌های اپی‌تلیال وسیع باشد، پوست یا لایهٔ پوششی روده ممکن است به راحتی کنده شوند. در این حالت، GVHD حاد می‌تواند کشنده باشد.

GVHD مزمن با فیبروز و آتروفی یک یا چندین عضو مشابه مشخص می‌شود، بدون این که نشانه‌ای از مرگ سلولی حاد وجود داشته باشد (شکل ۱۵C-۱۷). GVHD مزمن ممکن است ریه‌ها را نیز گرفتار کند و سبب انسداد راه‌های هوائی کوچک شود که برونشیولیت انسدادی خوانده می‌شود، مشابه آنچه که در رد مزمن آلوگرافت‌های ریه دیده می‌شود. اگر GVHD مزمن، شدید باشد می‌تواند منجر به از دست‌رفتن کامل عملکرد عضو مبتلا گردد.

در مدل‌های حیوانی، GVHD حاد به وسیلهٔ سلول‌های T بالغ منتقل شده با HSCs آغاز می‌گردد و حذف سلول‌های T بالغ دهنده از بافت پیوندی می‌تواند از بروز GVHD جلوگیری کند. در پیوند بالینی HSC تلاش برای حذف سلول‌های T تلقیح شده، نه تنها میزان بروز GVHD را کاهش داده است بلکه سبب کاهش اثر پیوند علیه لوکمی نیز شده است؛ که در درمان لوکمی در این نوع پیوند اهمیت حیاتی دارد. در آماده‌سازی HSC عاری از سلول T، لانه گزینی به سختی صورت می‌گیرد، شاید سلول‌های T بالغ از طریق تولید فاکتورهای محرک کلنی تا حدود زیادی به تکثیر مجدد سلول‌های بنیادی کمک می‌کنند.

اگرچه GVHD با شناسایی آلوآنتی‌ژن‌های میزبان توسط سلول‌های T آغاز می‌شود، ولی سلول‌های مجری که سبب آسیب سلول‌های اپی‌تلیال می‌شوند، هنوز به خوبی شناخته نشده‌اند. از نظر بافت‌شناسی، سلول‌های NK اغلب به سلول‌های اپی‌تلیال در حال مرگ می‌چسبند که نشان می‌دهد سلول‌های NK، سلول‌های مجری مهمی در GVHD حاد هستند. به نظر می‌رسد CTL های $CD8^+$ و سایتوکاین‌ها در آسیب بافتی در GVHD حاد دخالت دارند.

ارتباط GVHD مزمن با GVHD حاد شناخته نشده است ولی نتایجی مشابه در ارتباط با رد آلوگرافت مزمن و رد آلوگرافت حاد مطرح می‌باشد. برای نمونه، فیبروز در GVHD مزمن ممکن است نشانهٔ ترمیم آسیب حاصل از نابودی حاد سلول‌های اپی‌تلیال باشد. با وجود این، GVHD مزمن می‌تواند بدون وجود علائمی از GVHD حاد قبلی به وجود آید. توضیح دیگر آن است که GVHD مزمن نشان‌دهندهٔ پاسخ به ایسکمی ایجادشده در اثر آسیب رگ‌ها می‌باشد.

معمولاً GVHD حاد و مزمن هر دو با سرکوب ایمنی شدید مانند دوزهای بالای کورتیکواستروئید درمان می‌شوند. اما بسیاری از بیماران پاسخ مطلوبی نمی‌دهند. علت شکست‌های درمانی ممکن است به این دلیل باشد که روش‌های درمانی فقط تعدادی از مکانیسم‌های اجرایی را که در GVHD دارای نقش می‌باشند مورد هدف قرار می‌دهند و برخی درمان‌ها ممکن است باعث تخلیه سلول‌های T تنظیمی شوند که برای پیشگیری از GVHD مهم هستند. ایبروتینیب، داروی مهارکنندهٔ BTK (تیروزین کیناز بروتون) که قبلاً برای درمان بدخیمی‌های سلول B تأیید شده است، در کارآزمایی‌های بالینی اثرات مؤثری در درمان GVHD مزمن نیز از خود نشان داده است و به همین دلیل توسط سازمان غذا و داروی آمریکا مورد تأیید قرار گرفته است. درمان‌های دیگر نظیر انتقال سلول T تنظیمی نیز در حال گسترش می‌باشند.

کمبود ایمنی به دنبال پیوند سلول‌های بنیادی خونساز

پیوند HSC اغلب با کمبود ایمنی همراه می‌باشد. عوامل متعددی سبب ایجاد اختلال در پاسخ‌های ایمنی در گیرندگان پیوند می‌شوند. گیرندگان پیوند ممکن است قادر به بازسازی گنجینهٔ کامل و جدیدی از لنفوسیت‌ها نباشند. پرتودرمانی و شیمی‌درمانی جهت آماده‌سازی گیرندگان پیوند به کار می‌رود و می‌تواند سبب تخلیه سلول‌های خاطره‌ای و پلاسماسل‌های با عمر طولانی در بیمار شود و به این ترتیب زمان زیادی طول می‌کشد تا این جمعیت‌ها بازسازی گردند.

نتیجه کمبود ایمنی آن است که گیرندگان پیوند HSC بسیار مستعد ابتلاء به عفونت‌های ویروسی به ویژه فعال‌شدن مجدد عفونت سایتومگالوویروس و نیز بسیاری از عفونت‌های باکتریایی و قارچی هستند. همچنین آنها مستعد ابتلاء به لنفوم‌های سلول B می‌باشند که توسط ویروس اپشتین ـ بار ایجاد می‌شوند. کمبودهای ایمنی در گیرندگان پیوند HSC می‌تواند شدیدتر از بیمارانی باشد که سیستم ایمنی آنها به طور معمول سرکوب شده است. بنابراین، گیرندگان پیوند معمولاً آنتی‌بیوتیک‌های پروفیلاکتیک و داروهای پیشگیری

کننده ضد ویروسی به منظور جلوگیری از عفونت سایتومگالوویروس و پروفیلاکسی ضد قارچی برای جلوگیری از عفونت آسپرژیلوس دریافت می‌کنند. هم‌چنین گیرندگان به منظور احیای ایمنی محافظتی که در پی تخلیهٔ مغز استخوان پیش از پیوند HSC از بین می‌رود، در برابر عفونت‌های شایع ایمونیزه می‌شوند.

توجه زیادی به استفاده از سلول‌های بنیادی چند توانه برای ترمیم بافت‌هایی که ظرفیت ترمیم طبیعی اندکی دارند مانند عضله قلب، مغز و طناب نخاعی وجود دارد. یک رویکرد استفاده از سلول‌های بنیادی جنینی است که سلول‌های بنیادی چند توانه مشتق از مرحلهٔ بلاستوسیست جنین انسان هستند. گرچه تاکنون سلول‌های بنیادی جنینی در بالین مورد استفاده وسیع قرار نگرفته‌اند، این احتمال وجود دارد که یک مانع بزرگ در پیوند موفق، آلوآنتی‌ژنیسیته و ردشدن آنها توسط سیستم ایمنی میزبان باشد. یک راه‌حل احتمالی برای این منظور می‌تواند استفاده از سلول‌های بنیادی چند توانه القاء شده (induced pluripotent stem cells) (iPS) باشد که می‌تواند از بافت‌های سوماتیک فرد بالغ با استفاده از القای ژن‌های خاص ایجاد شود. مزیت ایمونولوژیک رویکرد سلول iPS آن است که این سلول‌ها می‌توانند از سلول‌های سوماتیک جدا شده از بیمار تولید شوند و بنابراین رد نخواهند شد. با این حال، تجربه نشان داده است که سلول‌های iPS نمی‌توانند به خوبی در بدن، جمعیت سلولی بالغ و پایداری ایجاد نمایند لذا پتانسیل آنها برای جایگزین کردن سلول احتمالاً دارای محدودیت می‌باشد. راه حل دیگری که در حال حاضر در حال بررسی است حذف ژن‌های MHC از سلول‌های بنیادی جنینی آلوژن (allogenic embryonic stem cells) با تکنولوژی ویرایش ژنوم CRISPR-Cas9 می‌باشد.

خلاصه

- آلوگرافت‌ها، بافت‌ها یا اندام‌هایی هستند که از یک فرد به یک گیرنده غیرهمسان از نظر ژنتیک، پیوند می‌گردند. آلوگرافت‌ها باعث تحریک پاسخ‌های ایمنی اختصاصی، تحت عنوان رد پیوند شده و می‌توانند باعث تخریب پیوند گردند. اهداف مولکولی اصلی در رد پیوند، انواع مولکول‌های MHC کلاس I و کلاس II آلوژن هستند.
- مولکول‌های MHC آلوژنیک دست نخورده یا بر روی APCهای دهنده به سلول‌های T گیرنده ارائه می‌شوند (عرضه مستقیم) یا آلوآنتی‌ژن‌ها توسط APCهای میزبان که وارد پیوند می‌شوند یا در گره‌های لنفی درناژکننده مستقر هستند، به داخل فرو برده می‌شوند و به صورت پپتیدهای همراه با مولکول‌های MHC خودی پردازش و به سلول‌های T ارائه می‌گردند (مسیر غیرمستقیم).
- فراوانی سلول‌های T که قادر به شناسایی مولکول‌های MHC آلوژنیک هستند، در مقایسه با سلول‌های T که هر نوع پپتید میکروبی متصل شده به MHC خودی را تشخیص می‌دهند، بسیار زیاد است، این موضوع نشان دهنده آن است که پاسخ به آلوآنتی‌ژن‌ها بسیار قوی‌تر از پاسخ به آنتی‌ژن‌های بیگانه معمولی است.
- رد پیوند توسط سلول‌های T شامل لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک که سلول‌های پیوندی را می‌کشند و سلول‌های T یاریگر که موجب التهاب وابسته به سایتوکاین و مشابه واکنش‌های ازدیاد حساسیت تأخیری می‌شوند و نیز، به کمک آنتی‌بادی صورت می‌پذیرد.
- مکانیسم‌های اجرایی متعددی باعث رد پیوند اعضای توپر می‌شوند. آنتی‌بادی‌های از پیش‌ساخته شده اختصاصی برای آنتی‌ژن‌های گروه خونی، MHC یا سایر آنتی‌ژن‌ها سبب رد فوق حاد می‌شوند که با ترومبوز رگ‌های خونی پیوند مشخص می‌گردد. سلول‌های T آلوراکتیو و آنتی‌بادی‌های تولیدشده در پاسخ به پیوند باعث آسیب به دیوارهٔ رگ‌های خونی پیوند و نکروز سلول‌های پارانشیمی به نام رد حاد می‌شوند. رد مزمن با فیبروز و تنگی شریانی (واسکولوپاتی گرافت) مشخص می‌شود که ممکن است به دلیل واکنش‌های التهابی وابسته به سایتوکاین‌های سلول T باشد.
- رد پیوند ممکن است از راه کاهش‌دادن ایمنی‌زایی پیوند (با محدودکردن تفاوت‌های آللی MHC) قابل پیشگیری و با استفاده از داروهای سرکوبگر سیستم ایمنی قابل درمان باشد. بیشتر روش‌های سرکوب ایمنی، پاسخ‌های

سلول T را مورد هدف قرار می‌دهند و شامل استفاده از داروهـای سـایتوتوکسیک، عـوامـل سـرکوبگر ایـمنی اختصاصی یا آنتی‌بادی‌های ضـد سـلول T مـی‌باشند. بیشتر عوامل سرکوبگر ایمنی که به صورت وسیع مـورد استفاده قرار مـی‌گیرند، کـلسی‌نورین، mTOR (هـدف مکانیسم راپامایسین) و سنتز DNA لنفوسیت را مـورد هدف قرار می‌دهند. سرکوب ایمنی اغلب با داروهای ضد التهابی نظیر کورتیکوستروئیدها همراه است که از تولید سایتوکاین توسط ماکروفاژها و سلول‌های دیگر جلوگیری می‌کنند. بیمارانی کـه پـیوند اعـضای تـوپر را دریـافت می‌کنند، ممکن است به علت درمان، دچار کمبود ایمنی شوند و به عـفونت‌های ویـروسی و تـومورهای بـدخیم مستعد گردند.

- پیوند زنوژن اعضای توپر از خوک به انسان به علت حضور آنتی‌بادی‌های طبیعی بر علیه آنتی‌ژن‌های کربوهیدراتی سطح سلول‌های گونه‌های ناسازگار محدود شـده است. این آنـتی‌بادی‌ها سـبب رد فـوق حـاد مـی‌شوند. سـایر مکانیسم‌های نارسایی زنوگرافت شامل رد عروقی حاد با واسطهٔ آنتی‌بادی‌ها، پاسخ ایمنی با واسطه سلول‌های T در بـــرابـــر مـــولکول‌های MHC زنـــوژن و اثـــرات پروترومبوتیک اندوتلیوم زنوژن بر پلاکت‌های انسانی و پروتئین‌های انعقادی می‌باشد.
- آنـــتی‌ژن‌های گـــروه خـــونی ABO سـاختارهای کـــربوهیدراتـــی پـــلی‌مورف روی سـلول‌های خـونی و اندوتلیوم هستند که انتقال خون و پیوند برخی اندام‌های توپر بین افراد را محدود می‌سازند. آنتی‌بادی‌های طبیعی IgM علیه آنتی‌ژن‌های A و B از قبل در افرادی که بـه ترتیب آنتی‌ژن‌های A یا B را روی سلول‌هایشان بارز نمی‌کنند وجود دارند و این آنتی‌بادی‌ها می‌توانند باعث واکنش‌های انتقال خون و رد فوق حاد آلوگرافت شوند.
- آنـــتی‌ژن‌های رزوس (Rh) پـــروتئین‌هایی بـــر سـطح گلبول‌های قرمز خون هستند که باعث تحریک پـاسخ آنتی‌بادی IgG در زنان باردار Rh مـنفی مـی‌شوند کـه حامل جنین Rh مثبت می‌باشند که این آنتی‌بادی‌های ضد Rh باعث بـیماری هـمولیتیک در جـنین‌های Rh مثبت، در بارداری‌های بعدی می‌شود.
- پیوند سلول‌های بنیادی خونساز (HSC) به منظور درمان لوکمی و نقایص ژنتیکی محدود به سلول‌های خـونساز انجام می‌شود. پیوند HSC مستعد رد شدن مـی‌باشد و لازم است که سیستم ایمنی گـیرندگان، پـیش از عـمل پیوند شدیداً سرکوب گردد. علاوه بر این، لنفوسیت‌های T و سلول‌های NK موجود در HSC پیوندی ممکن است بر علیه آلوآنتی‌ژن‌های میزبان پاسخ دهند و بیماری پیوند علیه میزبان (GVHD) را به وجود آورند. GVHD حاد با مرگ سلول‌های اپی‌تلیال پوست، روده و کبد مشـخص می‌شود و ممکن است کشنده باشد. GVHD مزمن بـا فیبروز و آتروفی یک یا چـندین عـضو از ایـن اعـضای ذکرشده و نیز ریه‌ها مشـخص مـی‌شود و مـمکن است کشنده باشد. گیرندگان پیوند سلول‌های بنیادی خونساز همچنین اغلب کمبود ایمنی شدید دارند که آنها را مستعد عفونت می‌کند.

SELECTED READINGS

*Indicates publications of historical interest, generally reporting the discovery of a phenomenon or process that was later shown to be of fundamental importance in the immune system. Many (but not all) of these discoveries led to Nobel Prizes for the discoverer(s). The nature of the discovery is summarized briefly in each reference.

Recognition and Rejection of Allogeneic Transplants

Brzostek J, Gascoigne NRJ. Thymic origins of T cell receptor alloreactivity. *Transplantation*. 2017;101:1535–1541.

Ford ML. T cell cosignaling molecules in transplantation. *Immunity*. 2016;44:1020–1033.

Loupy A, Lefaucheur C. Antibody-mediated rejection of solid-organ allografts. *N Engl J Med*. 2018;379:1150–1160.

Merola J, Jane-Wit DD, Pober JS. Recent advances in allograft vasculopathy. *Curr Opin Organ Transplant*. 2017;22:1–7.

Thurman JM, Panzer SE, Le Quintrec M. The role of complement in antibody mediated transplant rejection. *Mol Immunol*. 2019;112:240–246.

Todd JL, Palmer SM. Danger signals in regulating the immune response to solid organ transplantation. *J Clin Invest*. 2017;127:2464–2472.

Clinical Transplantation

Chabannon C, Kuball J, Bondanza A, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in its 60s: a platform for cellular therapies. *Sci Translational Med*. 2018;10:eaap9630.

Dierickx D, Habermann TM. Post-transplantation lymphoproliferative disorders in adults. *N Engl J Med*. 2018;378:549–562.

McDonald-Hyman C, Turka LA, Blazar BR. Advances and challenges in immunotherapy for solid organ and hematopoietic stem cell transplantation. *Sci Translational Med*. 2015;7:280rv2.

*Merrill JP, Murray JE, Harrison JH, Guild WR. Successful homotransplantation of the human kidney between identical twins.

JAMA. 1956;160:277–282. *(The report of the first successful solid organ transplant, which involved donor and recipient who were idntical twins. Murray received the Nobel Prize for this work. See* https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1990/thomas/lecture/.)

*Thomas ED, Lochte Jr HL, Lu WC, Ferrebee JW. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. *N Engl J Med.* 1957;257:491–496. *(The report of the first successful bone marrow transplant to treat leukemeia, which involved a donor and recipient who were identical twins. Thomas received the Nobel Prize for this work. See* https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1990/murray/lecture/.)

Zeiser R, Blazar BR. Acute graft-versus-host disease: biologic process, prevention, and therapy. *N Engl J Med.* 2017;377:2167–2179.

Zeiser R, Blazar BR. Pathophysiology of chronic graft-versus-host disease and therapeutic targets. *N Engl J Med.* 2017;377:2565–2579.

Zwang NA, Turka LA. Transplantation immunology in 2013: new approaches to diagnosis of rejection. *Nat Rev Nephrol.* 2014;10:72–74.

Immunosuppression and Tolerance Induction to Allografts

Alessandrini A, Turka LA. Foxp3-positive regulatory T cells and kidney allograft tolerance. *Am J Kidney Dis.* 2017;69:667–674.

Leventhal JR, Mathew JM. Outstanding questions in transplantation: tolerance. *Am J Transplant.* 2020;20:348–354.

McDonald-Hyman C, Turka LA, Blazar BR. Advances and challenges in immunotherapy for solid organ and hematopoietic stem cell transplantation. *Sci Translational Med.* 2015;7:280rv2.

Schroder PM, Fitch ZW, Schmitz R, et al. The past, present, and future of costimulation blockade in organ transplantation. *Curr Opin Organ Transplant.* 2019;24:391–401.

Waldner M, Fantus D, Solari M, Thomson AW. New perspectives on mTOR inhibitors (rapamycin, rapalogs and torkinibs) in transplantation. *Br J Clin Pharmacol.* 2016;82:1158–1170.

Yeung MY, Grimmig T, Sayegh MH. Costimulation blockade in transplantation. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1189:267–312.

Xenotransplantation

Rosales IA, Colvin RB. The pathology of solid organ xenotransplantation. *Curr Opin Organ Transplant.* 2019;24:535–542.

Sykes M, Sachs DH. Transplanting organs from pigs to humans. *Sci Immunol.* 2019;4:eaau6298.

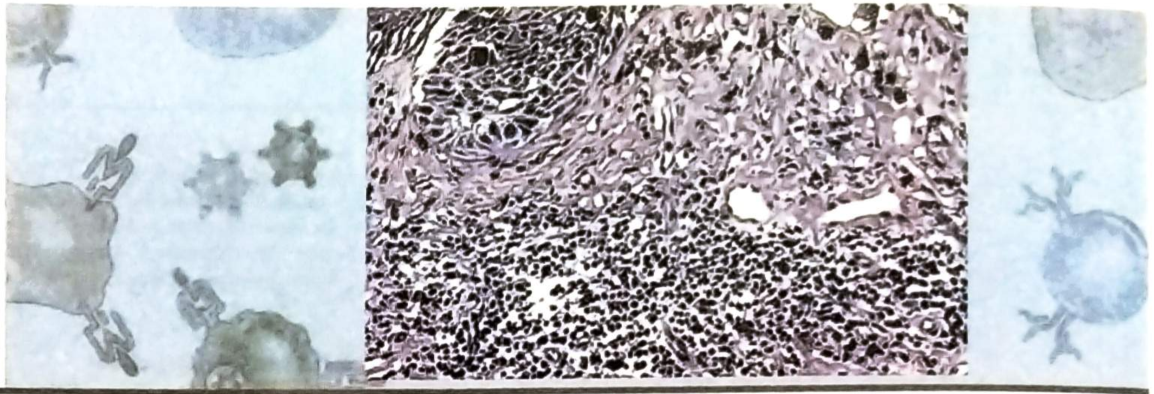
Blood Group Antigens

Carter JH, Flegel WA. Red cell transfusions in the genomics era. *Semin Hematol.* 2019;56:236–240.

*Landsteiner K. Ueber Agglutinationsersche inungen normalen menschlichen blutes. [Agglutination phenomena of normal human blood. *Wiener Klinische Wochenschrift.* 1901;46:1132–1134. (*This paper describes results of serum–red blood cell agglutination studies that demonstrated for the first time the existence of different blood groups. Landsteiner went on to further characterize the ABO and Rh blood groups. These studies led to the first successful blood transfusions, and he was awarded the Nobel Prize in Medicine in 1930 for this work. See* https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1930/landsteiner/lecture/.)

Lee-Sundlov MM, Stowell SR, Hoffmeister KM. Multifaceted role of glycosylation in transfusion medicine, platelets, and red blood cells. *J Thromb Haemost.* 2020;18:1535–1547.

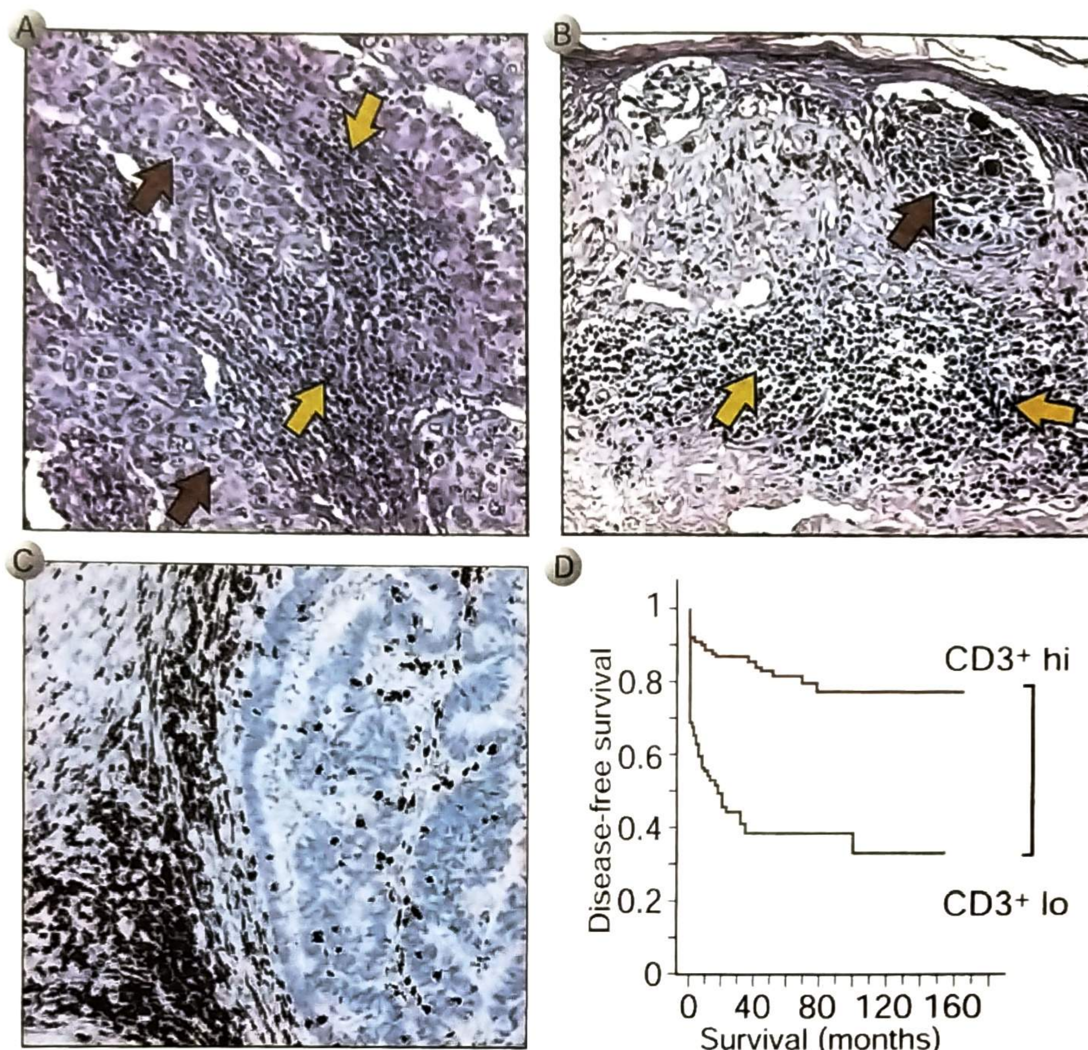
Westhoff CM. Blood group genotyping. *Blood.* 2019;133:1814–1820.



فصل ۱۸

ایمنی در برابر تومورها

سرطان یکی از مشکلات اصلی سلامتی در سراسر جهان است و یکی از مهمترین علل مرگ و میر و بیماری در کودکان و بزرگسالان به شمار می‌رود. میزان کشنده‌بودن تومورهای بدخیم به دلیل رشد کنترل نشده و منتشر شدن آنها درون بافت‌های طبیعی می‌باشد که موجب آسیب و اختلال عملکرد می‌گردد. فنوتیپ بدخیم سرطان‌ها بازتابی از نقص در تنظیم تکثیر سلولی، مقاومت سلول‌های توموری به مرگ آپوپتوتیک، توانایی سلول‌های توموری در تهاجم به بافت‌های میزبان و متاستاز به مناطق دوردست می‌باشد. براساس درک بهتر ما از پاسخ‌های ایمنی علیه سرطان‌ها و موفقیت درمان براساس ایمونوتراپی سرطان‌ها، امروزه توانایی سلول‌های توموری برای فرار از مکانیسم‌های دفاعی ایمنی میزبان را یکی از ویژگی‌های مشخصه سرطان‌ها می‌دانیم. نظریهٔ **مراقبت ایمنی** (immune surveillance) سرطان که به وسیلهٔ مک‌فارلن برنت (Macfarlane Burnet) و لوئیس توماس (Lewis Thomas) در دههٔ ۱۹۵۰ مطرح شد، تأکید می‌کند که وظیفهٔ فیزیولوژیک سیستم ایمنی آن است که کلون‌های سلول‌هائی را که تغییرشکل یافته‌اند، پیش از آنکه رشد نمایند و به صورت تومور درآیند، شناسایی و منهدم نماید و نیز پس از تشکیل تومورها، آنها را کشته و از بین ببرد. افزایش بروز بعضی انواع تومورها در حیوانات آزمایشگاهی و در افراد مبتلا به ضعف ایمنی، توجیه کننده وجود مراقبت ایمنی می‌باشد. امروزه مشخص شده است که پاسخ‌های ایمنی علیه بسیاری از تومورها غیرمؤثرند ولی می‌توانند به صورت درمانی تحریک شوند تا تومورها را



شکل ۱-۱۸. التهاب لنفوسیتی همراه با تومورها. انواع خاصی از تومورها بیشتر با ارتشاحات لنفوسیتی در ارتباط هستند، از جمله کارسینومای مدولاری پستان (A) و ملانومای بدخیم (B). فلش‌های قرمزرنگ سلول‌های بدخیم و فلش‌های زردرنگ ارتشاحات التهابی غنی از لنفوسیت‌ها را نشان می‌دهند. رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمی تومورهای جدا شده می‌تواند برای شمارش انواع مختلف سلول‌های T مرتبط با تومور نظیر ارتشاح سلول‌های $CD8^+$ T در کارسینومای کولون بکار رود (C). سلول‌های توموری آبی و سلول‌های $CD8^+$ T قهوه‌ای دیده می‌شوند. افزایش تراکم سلول‌های $CD3^+$ T درون تومور، که با این روش مشخص می‌شود، با بقای عاری از بیماری طولانی‌تر ارتباط دارد (D).

تخریب کنند. در این فصل؛ انواع آنتی‌ژن‌هایی را که در تومورهای بدخیم یافت می‌شوند، چگونگی شناسایی و پاسخ‌دهی سیستم ایمنی در برابر این آنتی‌ژن‌ها، چگونگی گریز تومور از سیستم ایمنی میزبان و کاربرد رویکردهای ایمونولوژیک در درمان سرطان را مورد بحث قرار می‌دهیم.

مروری بر ایمنی در برابر تومور

آنتی‌ژن‌های توموری و پاسخ‌های ایمنی در برابر تومورها ویژگی‌های متعددی دارند که در درک ایمنی در برابر تومور و ابداع استراتژی‌هایی جهت ایمونوتراپی سرطان نقش اساسی دارند.

آنتی‌ژن‌های توموری پاسخ‌های ایمنی آداپتیو و اختصاصی را تحریک می‌نمایند که می‌توانند جلوی رشد و انتشار تومورها را بگیرند یا آن را محدود کنند. مطالعات بالینی، بررسی‌های پاتولوژیک تومورها و تجربیات بر روی حیوانات همگی نشان می‌دهند که اگرچه سلول‌های توموری از سلول‌های میزبان مشتق می‌شوند ولی همین تومورها پاسخ‌های ایمنی را در میزبانشان تحریک می‌کنند.

بیشتر شواهد نشان می‌دهند که پاسخ‌های ایمنی مرتبط از لحاظ بالینی شامل سلول‌های T و به ویژه لنفوسیت‌های T سایتوتوکسیک $CD8^+$ (CTL) می‌باشند. مطالعات هیستوپاتولوژیک نشان می‌دهند که در اطراف بسیاری از تومورها، ارتشاح سلول‌های تک‌هسته‌ای شامل لنفوسیت‌های T و ماکروفاژها یافت می‌شوند و می‌توان لنفوسیت‌ها و ماکروفاژهای فعال‌شده را در گرههای لنفی درناژکنندهٔ نواحی رشد تومور یافت (شکل ۱۸-۱A-C). آنالیزهای کمی این ارتشاحات در سرطان‌های کلون و برخی از انواع توموری دیگر نشان داده‌اند که تعداد بیشتر سلول‌های T، به ویژه CTLهای $CD8^+$ و سلول‌های خاطره‌ای و سلول‌های Th1 $CD4^+$، در مقایسه با تومورهای با تعداد کمتر این سلول‌ها، با پیش‌آگهی بهتری همراه است (شکل ۱۸-۱D).

اولین شواهد تجربی در مورد اینکه تومورها قادر به القای پاسخ‌های ایمنی حفاظتی هستند، حاصل مطالعات انجام‌یافته بر روی تومورهای پیوندی در دههٔ ۱۹۵۰ می‌باشند. سارکوم را می‌توان با رنگ‌کردن پوست یک موش نژاد خالص با مادهٔ سرطانزای شیمیایی متیل‌کولانترن (methylcholanthrene [MCA]) ایجاد کرد. اگر تومور القاء شده توسط MCA برداشته شود و به موش‌های همژن دیگر پیوند زده شود، تومور رشد می‌کند. برعکس، اگر سلول‌های تومور اولیه دوباره به میزبان اصلی پیوند زده شود، موش پیوند را رد می‌کند و تومور رشد نمی‌کند. همان موشی که در برابر تومور خود، ایمن شده است تومورهای القاشده توسط MCA که در سایر موش‌ها ایجاد شده و موتاسیون‌های القایی متفاوتی داشته و آنتی‌ژن‌های توموری متفاوتی را بیان می‌کنند، رد نمی‌کند. علاوه بر این، انتقال سلول‌های T از حیوان مبتلا به تومور به یک حیوان فاقد تومور می‌تواند سبب ایجاد ایمنی حفاظتی علیه تومور شود. بنابراین، پاسخ‌های ایمنی در برابر این تومورها دارای ویژگی‌های اصلی ایمنی آداپتیو که ویژگی، خاطره و نقش کلیدی لنفوسیت‌ها هستند، می‌باشند. مطالعات بعدی نشان داد که فراوانی تومورهای القا شده توسط MCA یا تومورهای خودبه‌خودی در موش‌های با نقص ایمنی ژنتیکی در مقایسه با موش‌های با سیستم ایمنی نرمال افزایش یافته است که نقش سیستم ایمنی در مراقبت ایمنی تومور را بیشتر مشخص می‌کند. افراد با نقص ایمنی، مثل بیماران مبتلا به سندرم نقص ایمنی اکتسابی (ایدز) یا گیرندگان پیوند که داروهای سرکوبگر ایمنی مصرف می‌کنند، در معرض خطر افزایش یافته برای تومورهای در حال گسترش می‌باشند، که برخی از آن‌ها توسط ویروس‌ها ایجاد می‌شوند (نشان‌دهندهٔ ایمنی ضد ویروسی ناقص)؛ اگرچه برخی از تومورها اتیولوژی ویروسی شناخته شده‌ای ندارند.

پاسخ‌های ایمنی اغلب نمی‌توانند جلوی رشد تومورها را بگیرند. دلایل زیادی وجود دارند مبنی بر اینکه چرا ایمنی علیه تومور قادر به ریشه‌کنی سرطان‌ها نمی‌باشد. اول، بسیاری از تومورها مکانیسم‌های تخصص یافته‌ای برای از بین بردن پاسخ‌های ایمنی میزبان ایجاد می‌کنند. ما بعداً در این فصل به این مکانیسم‌های مهاری باز می‌گردیم. دوم، سلول‌های توموری بروز آنتی‌ژن‌هایی را که ممکن است توسط سیستم ایمنی میزبان شناسایی شوند، از دست می‌دهند. حتی تومورهایی که پاسخ‌های ایمنی مؤثر ایجاد می‌کنند ممکن است در طول زمان ایمنی‌زایی‌شان کاهش یابد زیرا ساب‌کلون‌هایی که آنتی‌ژن‌های ایمنی‌زا را بارز نمی‌کنند، دارای مزیت بقای انتخابی هستند. سوم، رشد سریع و انتشار یک تومور بر توانایی سیستم ایمنی در کنترل مؤثر تومور غلبه می‌کند و برای کنترل تومور باید تمام سلول‌های بدخیم از بین بروند.

با استراتژی‌های درمانی می‌توان بر پاسخ‌های ایمنی آداپتیو غیرمؤثر بر سرطان‌ها غلبه کرد و آنها را تحریک نمود، به طوری که سلول‌های T ضد تومور بتوانند برای کشتن مؤثر سلول‌های توموری فعال شوند. همان طوری که بعداً این فصل بحث خواهیم کرد، روشن‌شدن این مطلب راههای جدیدی را در ایمونوتراپی تومور بر روی ما گشوده است که در آنها تقویت پاسخ میزبان در برابر تومور هدف اصلی درمان می‌باشد.

وجود ایمنی ضد تومور اختصاصی نشان می‌دهد که تومورها آنتی‌ژن‌هایی را بیان می‌کنند که توسط میزبان به عنوان بیگانه شناخته می‌شوند. ماهیت و اهمیت این آنتی‌ژن‌ها بعداً بحث می‌گردد.

آنتی‌ژن‌های توموری

پاسخ‌های ایمنی به تومورهای بدخیم انواع مختلفی از مولکول‌هایی که سلول‌های سرطانی بروز می‌دهند و

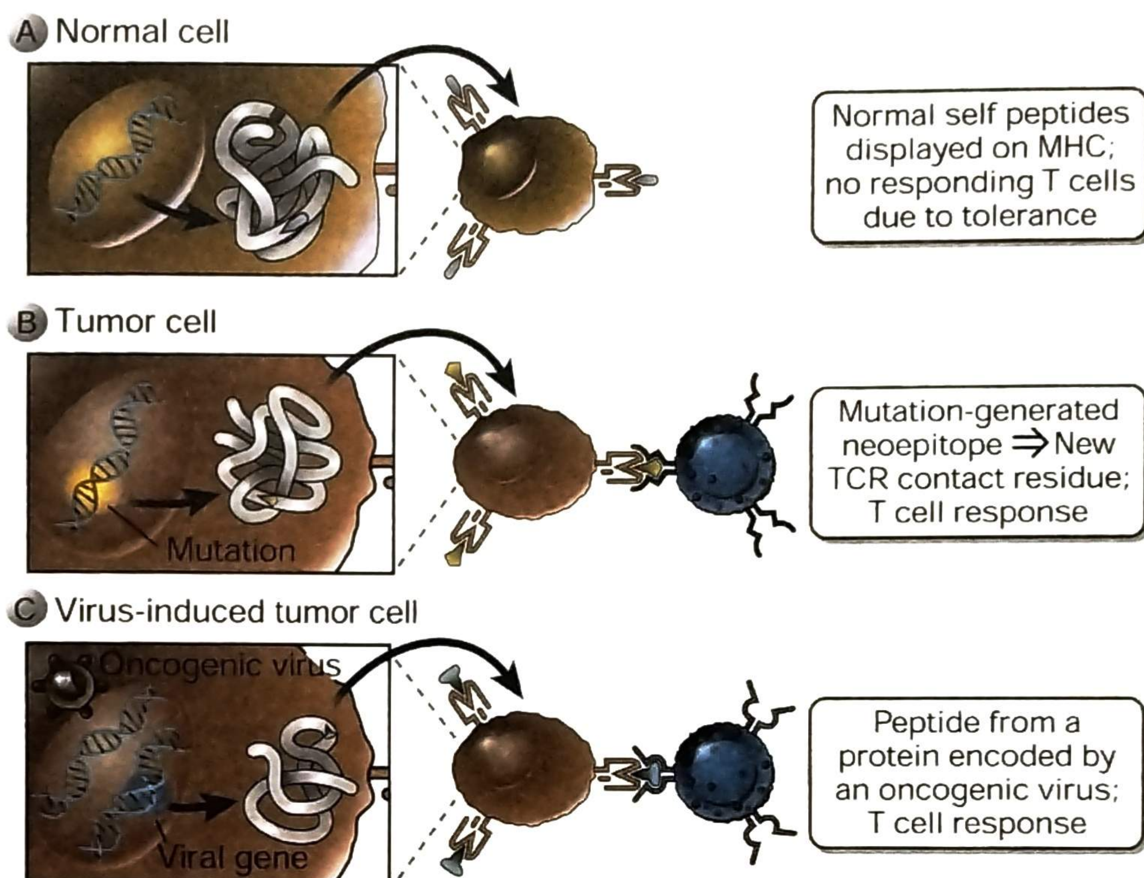
ممکن است توسط سیستم ایمنی شناسایی شوند، را هدف قرار می‌دهند. آنتی‌ژن‌های پروتئینی که پاسخ‌های سلول T را تحریک می‌کنند، مهم‌ترین نوع آنتی‌ژن‌ها برای ایمنی ضد توموری محافظتی هستند. در گذشته، عبارت آنتی‌ژن توموری برای دربرگرفتن تعداد زیادی از مولکول‌های مختلف به کار برده شده است که توسط سلول‌های توموری بارز می‌شوند و از طریق اتصال آنتی‌بادی‌های ضد توموری تشخیص داده می‌شوند؛ صرف نظر از این که باعث تحریک پاسخ‌های ایمنی حافظتی بشوند یا خیر. آنتی‌ژن‌های توموری که پاسخ‌های ایمنی سلول T ایجاد می‌کنند، را می‌توان به چندین گروه طبقه‌بندی کرد.

نئوآنتی‌ژن‌ها: آنتی‌ژن‌های کد شده توسط ژن‌های موتاسیون یافته

نئوآنتی‌ژن‌های توموری، پروتئین‌هایی هستند که توسط ژن‌های موتاسیون یافته تولید می‌شوند و برای سیستم ایمنی بیگانه محسوب می‌شوند؛ زیرا این آنتی‌ژن‌ها در سلول‌های طبیعی وجود ندارند و همزمان با رشد تومور به تازگی ایجاد شده‌اند. معمولاً این نئوآنتی‌ژن‌ها توسط ژن‌های حامل موتاسیون‌های تولید می‌شوند، این موتاسیون‌ها، موتاسیون‌های نقطه‌ای یا حذف‌هایی هستند که به تکامل یا فنوتیپ بدخیم تومورها ارتباطی ندارند (شکل ۲B-۱۸). وقوع موتاسیون‌های passenger نمایانگر ناپایداری ژنتیکی سلول‌های سرطانی می‌باشد. از طرف دیگر، تعداد کمتری از نئوآنتی‌ژن‌ها ممکن است توسط موتاسیون‌های driver در انکوژن‌های پیش‌برندهٔ تومور یا در ژن‌های سرکوبگر تومور تولید شوند. از آنجایی که سلول‌های T، فقط پپتیدهای متصل به مولکول‌های کمپلکس سازگاری نسجی اصلی (MHC) را شناسایی می‌کنند، بنابراین نئوآنتی‌ژن‌های توموری تنها در صورتی که پپتیدهای حامل توالی آمینواسیدی جهش یافتهٔ حاصل از آنها بتوانند به آلل‌های MHC بیمار متصل شوند، قابل شناسایی خواهند بود. توالی‌یابی اگزوم (Exome sequencing) بسیاری از سرطان‌ها، تعداد زیادی از موتاسیون‌های passenger را مشخص کرده است، و با استفاده از الگوریتم‌های کامپیوتری پیش‌بینی شده است کدام یک از این موتاسیون‌های درون توالی‌های پپتیدی احتمال دارد به آلل‌های MHC بیمار سرطانی متصل شوند. مطالعات بر روی سلول‌های T بیماران سرطانی نشان می‌دهد که آن دسته از پپتیدهای نئوآنتی‌ژن توموری که پیش‌بینی می‌شود به مولکول‌های MHC افراد بیمار متصل شوند، در واقع پاسخ‌های سلول T را در آن بیماران تحریک می‌کنند و تعداد کلون‌های مختلف سلول T اختصاصی آنتی‌ژن توموری که فعال می‌شوند متناسب با تعداد موتاسیون‌های موجود در سرطان می‌باشد. مثال این مورد، زیرگروهی از بیماران سرطانی هستند که تومورهایشان به دلیل موتاسیون در ژن‌های کدکنندهٔ پروتئین‌های ترمیم جفت باز ناجور (DNA mismatch repair DNA proteins)، بار موتاسیونی (mutational burden) بالایی دارند. این بیماران پاسخ‌های سلول T قوی علیه تومورهایشان دارند و به احتمال زیاد از درمان‌هایی که بر پایهٔ فعال‌سازی سلول T طراحی شده‌اند، و در ادامهٔ فصل بحث شده‌اند، سود خواهند برد.

آنتی‌ژن‌های ویروس‌های سرطان‌زا

فرآورده‌های ویروسهای سرطانزا (oncogenic) به عنوان آنتی‌ژن‌های توموری عمل می‌کنند و پاسخ‌های سلول T اختصاصی را برمی‌انگیزند که ممکن است سبب ریشه‌کنی تومورهای القا شده توسط ویروس شوند. ویروس‌ها سبب به وجودآمدن تومورهای مختلف در حیوانات آزمایشگاهی و انسان می‌شوند. نمونه‌هایی در انسان شامل ویروس اپشتاین ـ بار (Epstein-Barr virus [EBV]) که با لنفوماهای سلول B و کارسینوم نازوفارنکس ارتباط دارد و ویروس پاپیلومای انسانی (human papillomavirus [HPV]) که با کارسینوم گردن رحم (uterine cervix)، اوروفارنکس و سایر مناطق ارتباط دارد، می‌باشد. در بیشتر این تومورهای ایجادشده توسط ویروسهای DNA دار، DNA ویروسی به درون DNA میزبان ادغام می‌شود، و آنتی‌ژن‌های پروتئینی کد شده به وسیله ویروس در هسته، سیتوپلاسم یا غشای پلاسمایی سلول‌های توموری یافت می‌شوند (شکل ۲C-۱۸). این پروتئین‌های ویروسی که در داخل سلول ساخته می‌شوند، پردازش شده و به وسیله مولکول‌های MHC بر سطح سلول‌های توموری عرضه می‌شوند. برخی ویروس‌ها، مانند هپاتیت B و C، با سرطان همراه هستند ولی مستقیماً سرطان‌زا نیستند. تصور بر این است که این



شکل ۲-۱۸. نئوآنتی‌ژن‌های توموری. **A**، سلول‌های نرمال پپتیدهای خودی را بر سطح مولکول‌های MHC عرضه می‌کنند،اما به دلیل مکانیسم‌های تحمل به خود، هیچ‌گونه پاسخ سلول T ایجاد نمی‌شود. **B**، نئوآنتی‌ژن‌های توموری غالباً توسط موتاسیون‌های سوماتیکی که پپتیدهای موتاسیون یافته تولید می‌کنند، کد می‌شوند. این پپتیدها دارای واحدهای تماس جدید با پذیرندهٔ سلول T (TCR) می‌باشند و توسط سلول‌های T بیمار به عنوان بیگانه شناسایی می‌شوند. **C**، تومورهایی که توسط ویروس‌های سرطانزا ایجاد می‌شوند، پروتئین‌های ویروسی تولید می‌کنند که سلول‌های T $CD8^+$ اختصاصی برای سلول‌های سرطانی آلوده را تحریک می‌کنند. MHC, major histocompatibility complex

ویروس‌ها از طریق القای واکنش‌های التهابی مزمن که در آنها عوامل رشد پیش‌برندهٔ تومور و سایر سیگنال‌ها تولید می‌شوند، تومورها را پیش می‌برند. سلول‌های توموری ممکن است محتوی آنتی‌ژن‌های ویروسی باشند، ولی این موضوع بسیار متغیر است.

توانایی ایمنی آداپتیو در جلوگیری از رشد تومورهای ایجادشده توسط ویروسهای DNAدار، با مشاهدات متعددی ثابت شده است. برای نمونه لنفوماهای مرتبط با EBV و سرطان‌های سرویکس مرتبط با HPV در افرادی با ایمنی سرکوب‌شده نظیر گیرندگان پیوند آلوگرافت که تحت درمان‌های سرکوبگر ایمنی قرار گرفته‌اند و بیماران مبتلا به سندرم نقص ایمنی اکتسابی (AIDS) بیشتر دیده می‌شوند.

بخش عمده‌ای از اثر ایمنی آداپتیو اختصاصی ویروس در جلوگیری از تومورها، ممکن است به دلیل پیشگیری از عفونت و حذف سلول‌های آلوده، قبل از گسترش سرطان‌ها باشد. واکسیناسیون به منظور جلوگیری از عفونت با این ویروس‌ها، همچنین بروز سرطان‌های وابسته به ویروس را کاهش داده است. یک واکسن علیه HPV بروز سرطان سرویکس و دیگر ضایعات مرتبط با HPV را کاهش داده است. این واکسن متشکل از پروتئین‌های نوترکیب کپسید HPV به دست آمده از رایج‌ترین گونه‌های سرطان‌زای HPV است. این پروتئین‌ها ذرات شبه ویروسی به وجود می‌آورند که فاقد ژنوم ویروسی هستند. واکسیناسیون علیه ویروس هپاتیت B بروز سرطان کبد مرتبط با HBV را

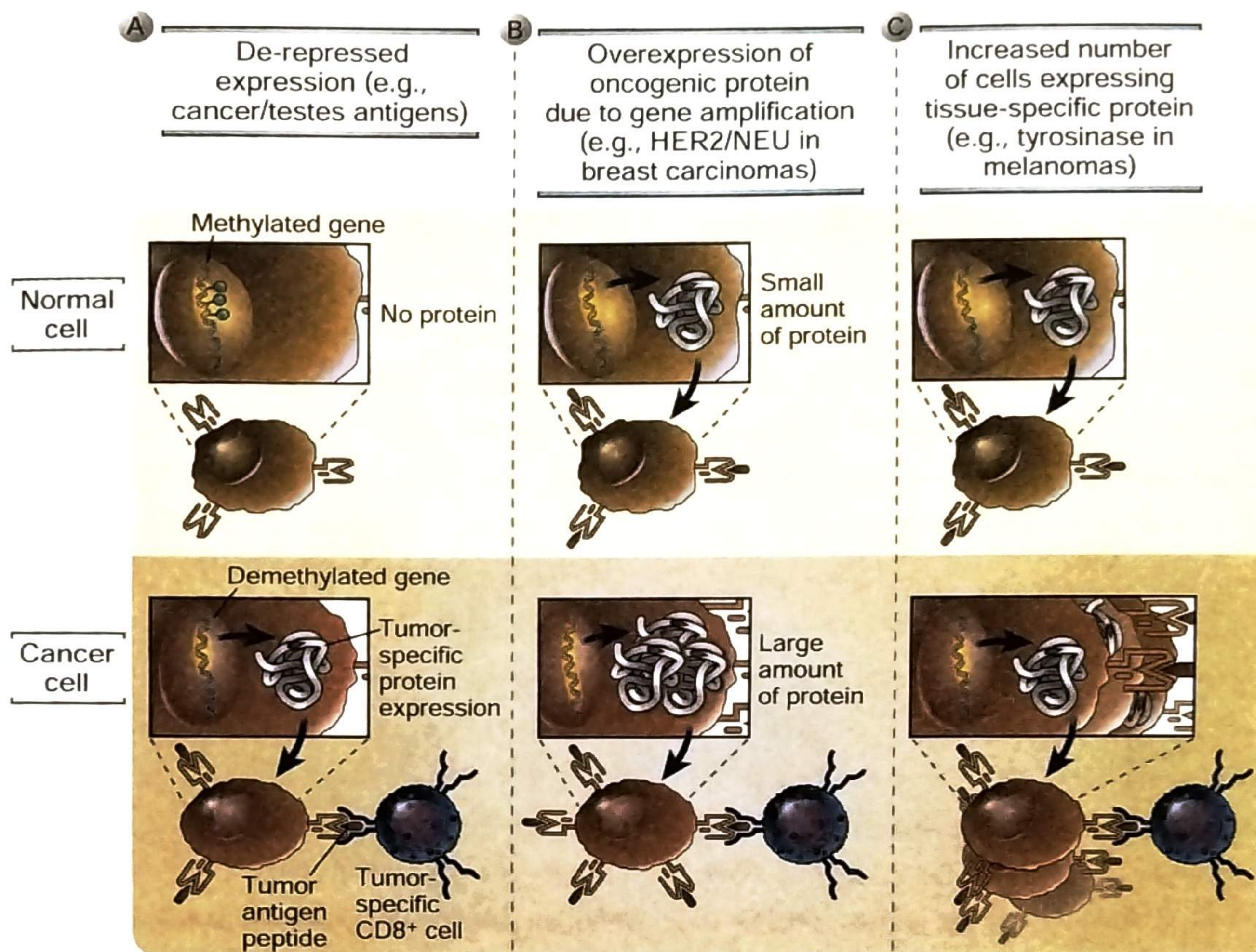
کاهش داده است.

پروتئین‌های سلولی که افزایش بروز یافته‌اند

برخی از آنتی‌ژن‌های توموری محصولات ژن‌هایی هستند که در سلول‌های طبیعی خاموش و در سلول‌های توموری دوباره فعال شده‌اند، یا پروتئین‌هایی هستند که توسط سلول‌های طبیعی ساخته می‌شوند ولی در تومورها به میزان زیاد تولید می‌شوند. این آنتی‌ژن‌ها ذاتاً برای میزبان بیگانه نیستند، ولی با این حال پاسخ‌های ایمنی را تحریک می‌کنند. چندین توضیح احتمالی برای ایمنی‌زا بودن آنها وجود دارد. به طور طبیعی، آنتی‌ژن‌ها ممکن است برای یک زمان محدود یا در یک جایگاه خاص بروز پیدا کنند - برای مثال، تنها در طی تکامل جنینی یا فقط در بافت‌هایی که در دسترس سیستم ایمنی نیستند - بنابراین تحمل ایمونولوژیک طولانی مدت به این پروتئین‌ها وجود ندارد. بروز در یک تومور در مراحل بعدی زندگی یا در جایگاه‌هایی که در مقابل سلول‌های ایمنی محافظت نشده‌اند، ممکن است برای تحریک پاسخ‌های ایمنی کافی باشد. میزان آنتی‌ژن تولید شده در یک بیمار سرطانی، به دلیل بروز زیاد درون هر سلول توموری یا تعداد زیاد سلول‌های توموری، ممکن است به طور غیرطبیعی بالا باشد و این نیز ممکن است برای تحریک یک پاسخ ایمنی فعال کافی باشد.

انواع اصلی آنتی‌ژن‌های توموری موتاسیون نیافته‌ای که در تومورها نسبت به بافت‌های طبیعی فراوان‌تر هستند شامل آنتی‌ژن‌های سرطان- بیضه، پروتئین‌های کد شده توسط ژن‌های تقویت شده، و آنتی‌ژن‌های تمایزی بافتی می‌باشد (شکل ۳-۱۸). بیان تنها برخی از این آنتی‌ژن‌های توموری، که از لحاظ ساختمانی تغییر نکرده‌اند، به اندازه کافی از بیان آن در سلول‌های طبیعی متفاوت است که بتواند ایمنی محافظتی را در بیماران تحریک کند. به هر حال، بسیاری از این آنتی‌ژن‌های توموری اهدافی برای درمان با آنتی‌بادی و کاندیدهای بالقوه برای واکسن‌های توموری هستند.

- ***آنتی‌ژن‌های سرطان/ بیضه پروتئین‌هایی هستند که در گامت‌ها و تروفوبلاست‌ها و همچنین بسیاری از سرطان‌ها یافت می‌شوند ولی در بافت‌های سوماتیک طبیعی وجود ندارند*** (شکل ۳A-۱۸). اولین آنتی‌ژن‌های سرطان/ بیضه‌ای که شناسایی شدند آنتی‌ژن‌های همراه با ملانوما (MAGE) بودند. آنها در ملانوماها و بسیاری از انواع دیگر تومورها و نیز در بیضه طبیعی بیان می‌شوند. بعداً، چندین خانواده ژنی غیرمرتبط دیگر شناخته شدند که آنتی‌ژن‌های بیان شده توسط سلول‌های ملانومایی را کد می‌کنند که به وسیله کلون‌های CTL حاصل از بیماران مبتلا به ملانوم مورد شناسایی قرار می‌گیرند. پروتئین‌های MAGE و سایر آنتی‌ژن‌های ملانومایی در بیشتر بافت‌های طبیعی به جز بیضه و تروفوبلاست جفت، خاموش هستند ولی در انواع مختلفی از تومورهای بدخیم بروز می‌کنند. بیش از ۲۰۰ ژن سرطان/ بیضه در بیش از ۴۰ خانواده ژنی مختلف شناخته شده است. حدود نیمی از این آنتی‌ژن‌ها، توسط ژن‌های موجود روی کروموزوم X کد می‌شوند و بقیه آنها بر روی دیگر کروموزوم‌ها توزیع شده‌اند. تصور بر این است که در بیشتر سلول‌های سوماتیک، ژن‌های کدکنندهٔ این پروتئین‌ها توسط مکانیسم‌های اپی‌ژنتیک همانند متیلاسیون نواحی پروموتر خاموش شده‌اند، ولی در سلول‌های سرطانی این جایگاه‌ها دمتیله هستند که به ژن‌ها اجازهٔ بیان می‌دهد.
- ***برخی پروتئین‌ها به طور غیرطبیعی به میزان زیادی در سلول‌های توموری بیان می‌شوند زیرا ژن‌های کدکنندهٔ این پروتئین‌ها تکثیر شده‌اند*** (شکل ۳B-۱۸). یک مثال از چنین پروتئینی واریانت فاکتور رشد اپی‌درمی سرطان‌زا به نام HER2/NEU می‌باشد که در برخی از سرطان‌های سینه افزایش بروز دارد. هیچ مدرکی وجود ندارد که این پروتئین پاسخ‌های ایمنی محافظتی در بیماران ایجاد کند، احتمالاً به این دلیل که این پروتئین در سلول‌های طبیعی وجود دارد و القای تولرانس می‌کند. آنتی‌بادی مونوکلونالی که HER2 را هدف قرار می‌دهد برای درمان بیمارانی که تومورهای آنها بروز بالایی از HER2 دارند، به کار می‌رود.
- ***آنتی‌ژن‌های تمایزی بر سطح سلول‌های توموری و بر سطح سلول‌هایی با همان منشأ سلول‌های توموری یافت می‌شوند ولی برسطح سلول‌های دیگر بافت‌ها یافت نمی‌شوند*** (شکل ۳C-۱۸). دو مثال از چنین آنتی‌ژن‌های تمایزی در ملانوماها،



شکل ۳-۱۸. آنتی‌ژن‌های توموری موتاسیون نیافته. پروتئین‌هایی که موتاسیون نیافته‌اند اما با فراوانی بیشتری از سلول‌های طبیعی توسط تومورها بیان می‌شوند، ممکن است پاسخ‌های سلول T را در میزبانشان القا کنند. بسیاری از این آنتی‌ژن‌های توموری، نظیر آنتی‌ژن‌های سرطان- بیضه پروتئین‌های کد شده توسط ژن‌هایی هستند که این ژن‌ها به دلیل سرکوب اپی‌ژنتیک، به طور طبیعی در اغلب سلول‌های بالغین بیان نمی‌شوند اما در سلول‌های توموری دوباره فعال می‌شوند **(A)**. برخی آنتی‌ژن‌های توموری ممکن است به دلیل تکثیرهای ژنی افزایش بروز پیدا کنند، نظیر پروتئین HER2/NEU، که در بسیاری از کارسینوماهای پستان فراوان است **(B)**. آنتی‌ژن‌های اختصاصی بافت، پروتئین‌های بیان شده توسط هر دو سلول‌های سرطانی و انواع سلول طبیعی که تومورها از آن مشتق می‌شوند، می‌باشند، نظیر تیروزیناز که توسط هر دو ملانوسیت‌ها و سلول‌های ملانومایی بدخیم تولید می‌شود. به دلیل عدم تنظیم ژن یا فراوانی سلول‌های توموری، مقدار این پروتئین‌ها در تومورها زیاد می‌باشد که منجر به پاسخ‌های سلول T می‌شود **(C)**.

تیروزیناز، آنزیم دخیل در بیوسنتز ملانین، و MART-1 (Melan-A)، پروتئین مورد نیاز برای عملکرد ملانوزوم می‌باشند. هر دو نوع پاسخ‌های CTLهای $CD8^+$ و سلول‌های T یاریگر $CD4^+$ اختصاصی برای پپتیدهای تیروزیناز و MART-1 در بیماران مبتلا به ملانوما یافت می‌شود، که ممکن است به دلیل تعداد زیاد سلول‌های توموری و در نتیجه میزان بروز زیاد این آنتی‌ژن‌ها باشد.

با این حال، در بسیاری از موارد آنتی‌ژن‌های تمایزی پاسخ‌های ایمنی را القا نمی‌کنند زیرا آنها آنتی‌ژن‌های خودی طبیعی هستند. حتی در این شرایط هم، آنتی‌ژن‌های تمایزی در انکولوژی مهم هستند زیرا آنها در تشخیص دقیق انواع تومور کمک می‌کنند و اهدافی برای ایمونوتراپی غیرفعال هستند. برای مثال، برخی لنفوماها و لوکمی‌ها از سلول‌های B منشأ گرفته و

مارکرهای سطحی شاخص این رده، مثل CD19 و CD20 را بیان می‌کنند. درمان هدفمند با آنتی‌بادی و سلول T علیه این پروتئین‌ها برای درمان این سرطان‌ها استفاده می‌شود.

سایر آنتی‌ژن‌های توموری

تلاش‌های زیادی از طریق تولید آنتی‌بادی‌ها علیه تومورها و استفاده از آنها به عنوان عوامل غربالگری به منظور شناسایی آنتی‌ژن‌ها در سلول‌های توموری و پلاسمای بیماران سرطانی صورت گرفته است. چندین گروه از آنتی‌ژن‌های توموری توسط این رویکرد شناسایی شده‌اند. اگرچه اکنون مشخص شده است که اغلب این آنتی‌ژن‌ها در سلول‌های طبیعی، به ویژه در شرایط التهاب و آسیب بافتی هم تولید می‌شوند. بنابراین، نقش این آنتی‌ژن‌ها در ایمنی تومور نامشخص است.

آنتی‌ژن‌های اونکوفتال

آنتی‌ژن‌های انکوفتال نامی بود که به پروتئین‌هایی که تصور می‌شد در سلول‌های سرطانی به مقدار زیاد و در بافت‌های جنینی بروز می‌کنند ولی در بافت‌های بالغ یافت نمی‌شوند، داده شد. اگرچه، بروز آنها در بالغین تنها به تومورها محدود نمی‌شود، بلکه در شرایط التهابی مختلف در بافت‌ها و گردش خون افزایش می‌یابد و حتی در مقادیر کم در بافت‌های بالغ طبیعی نیز وجود دارند. همچنین هیچ مدرکی دال بر این که آنتی‌ژن‌های انکوفتال محرک‌های ایمنی علیه تومور هستند، وجود ندارد. بنابراین، سودمندی آنها به عنوان مارکرهای تومور، اهداف آنتی‌بادی‌ها، یا کاندیدهای واکسن محدود است. دو آنتی‌ژن اونکوفتال که بیشتر مطالعه شده‌اند، آنتی‌ژن کارسینوامبریونیک (carcinoemberyonic antigen [CEA]) و آلفا-فیتوپروتئین (α-fetoprotein [AFP]) می‌باشند.

CEA (CD66) یک پروتئین درون غشایی شدیداً گلیکوزیله است که به عنوان یک مولکول چسبان بین‌سلولی عمل می‌کند. افزایش بیان CEA در شرایط طبیعی محدود به سلول‌های روده، پانکراس و کبد در طی دو تریمستر اول حاملگی می‌باشد. در بسیاری از کارسینوم‌های کولون، پانکراس، معده و پستان بروز آن بالا می‌رود و همچنین سطح سرمی آن در این بیماران افزایش می‌یابد. CEA سرمی، با این حال، در جریان بیماری‌های غیرسرطانی نظیر بیماری‌های التهابی مزمن روده‌ها یا کبد نیز می‌تواند افزایش یابد، بنابراین کاربرد بالینی کمی دارد.

AFP یک گلیکوپروتئین در گردش خون است که به طور طبیعی به وسیلهٔ کیسهٔ زرده و کبد در طی دورهٔ جنینی ساخته و ترشح می‌شود. غلظت سرمی آن در جنین می‌تواند به ۲-۳mg/ml برسد ولی در بالغین غلظت سرمی پایین است. سطح سرمی AFP در بیماران مبتلا به کارسینوم هپاتوسلولار، تومورهای سلول‌های جنسی (germ cell tumor) و گاهی سرطان‌های معده و پانکراس افزایش می‌یابد. افزایش سطح سرمی AFP گاهی اوقات می‌تواند به عنوان یک شاخص برای تشخیص تومورهای کبدی پیشرفته یا تومور پیشرفته سلول‌های جنسی و یا عود این تومورها بعد از درمان بکار رود.

آنتی‌ژن‌های گلیکولیپیدی و گلیکوپروتئینی تغییریافته

بسیاری از تومورهای انسانی و تجربی مقادیر بیش از حد طبیعی و یا اشکال غیرطبیعی از گلیکوپروتئین‌ها و گلیکولیپیدهای سطحی شامل گانگلیوزیدها، آنتی‌ژن‌های گروه خونی و موسین‌ها را بروز می‌دهند. در تومورها، بروز تنظیم نشدهٔ آنزیمهایی که زنجیره‌های جانبی کربوهیدراتی موسین‌ها را می‌سازند، می‌تواند منجر به ظهور اپی‌توپهای اختصاصی تومور، بر روی زنجیره‌های جانبی کربوهیدراتی یا بر روی پلی‌پپتید مرکزی که به طور غیرطبیعی بارز شده است، گردد. در مطالعات تشخیصی و درمانی، موسین‌های متعددی مورد توجه قرار گرفته‌اند. یکی از اینها موسینی به نام MUC-1 است که یک پروتئین درون غشایی کامل است که در حالت طبیعی تنها بر سطح رأسی (apical surface) اپی‌تلیوم مجرایی پستان بروز می‌کند، ناحیه‌ای که تقریباً از سیستم ایمنی مخفی مانده است. با وجود این، در بعضی کارسینوماها، MUC-1 به طور منتشر (غیرقطبی) بروز می‌کند و حاوی اپی‌توپهای کربوهیدراتی و پپتیدی جدید و اختصاصی تومور می‌باشد که می‌توان آنها را با آنتی‌بادی‌های مونوکلونال موشی تشخیص داد. این که با این اپی‌توپ‌ها می‌توان واکسن‌های مؤثری ایجاد نمود یا نه، به صورت یک سؤال باقی مانده است.

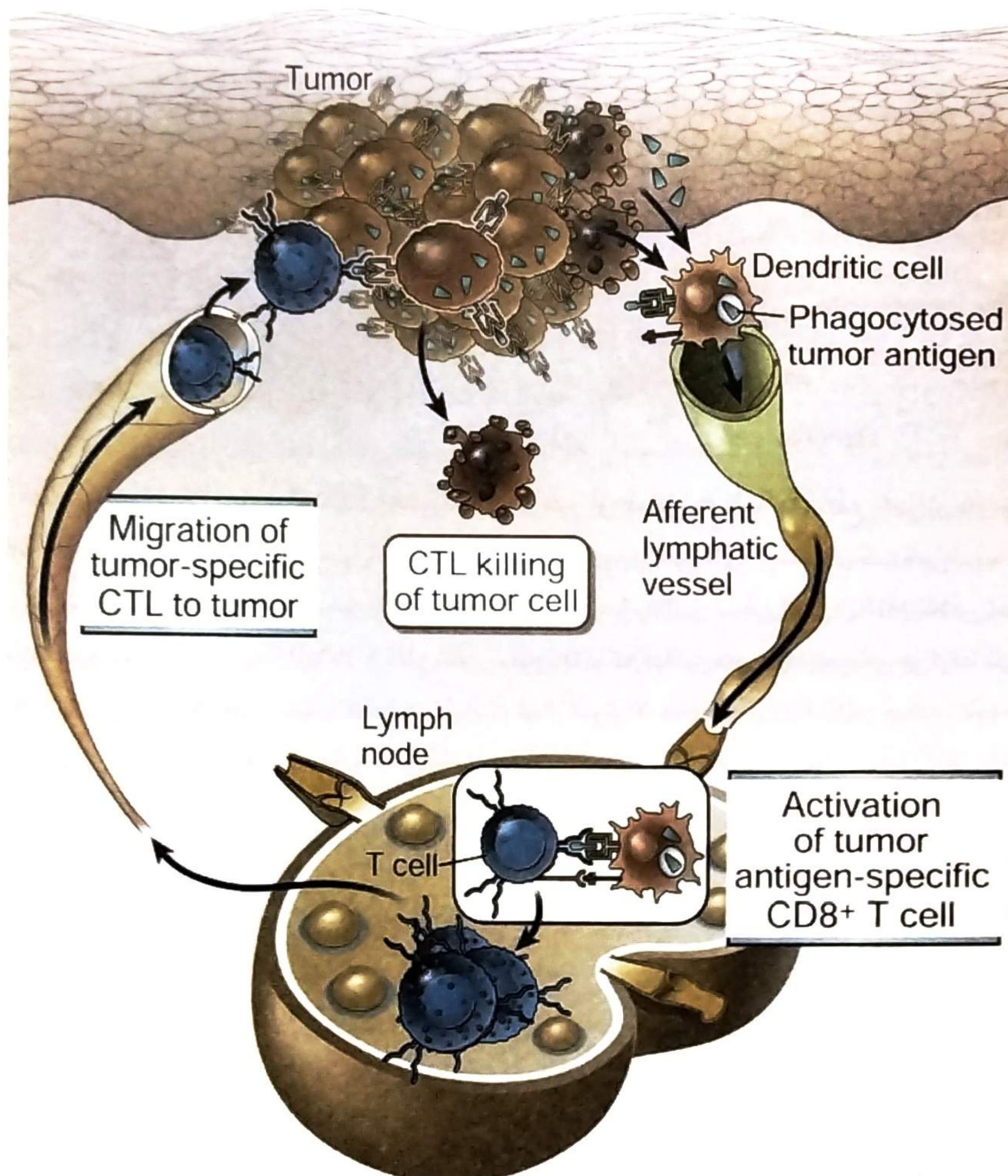
پاسخ‌های ایمنی در برابر تومورها

در بیماران و حیوانات آزمایشگاهی هر دو نوع پاسخ‌های ایمنی ذاتی و آداپتیو ردیابی شده‌اند، و در in vitro مکانیسم‌های ایمنی متنوعی قادر به کشتن سلول‌های توموری می‌باشند. چالش ایمونولوژیست‌های تومور آن است که مشخص کنند، کدام یک از مکانیسم‌ها به طور مشخص در ایجاد پاسخ‌های ایمنی حفاظتی علیه تومورها مشارکت می‌کنند و درمان‌هایی ایجاد کنند که این مکانیسم‌های اجرایی را به گونه‌ای اختصاصی برای تومور تقویت نمایند. پیشرفت‌های تکنیکی اخیر در مشخص کردن پاسخ‌های ایمنی اختصاصی آنتی‌ژن توموری، و اطلاعات حاصل از مطالعات بر روی بیماران سرطانی درمان شده با داروهایی که سلول‌های T را تحریک می‌کنند، نشان داده است که CTLها مهم‌ترین شرکت‌کنندگان در دفاع ایمنی علیه تومور هستند. در این بخش، شواهد ایمنی ضد تومور با واسطه سلول‌های T و دیگر مکانیسم‌های اجرایی را بررسی خواهیم کرد.

لنفوسیت‌های T

مکانیسم اصلی حفاظت ایمنی در برابر تومورها، کشتن سلول‌های توموری توسط CTLهای $CD8^+$ می‌باشد (شکل ۴-۱۸). توانایی CTLها در ایجاد ایمنی مؤثر علیه تومورها در شرایط ***in vivo*** با انجام آزمایش بر روی حیوانات توسط تومورهای القاءشده با مواد سرطانزا و نیز ویروسهای DNA دار نشان داده شده است. CTLها ممکن است با شناسایی و کشتن سلول‌های بالقوه بدخیم که پپتیدهای مشتق‌شده از آنتی‌ژن‌های توموری را به همراه مولکول‌های MHC کلاس I عرضه می‌کنند، یک نقش مراقبتی ایفاء نمایند. CTLهای اختصاصی تومور را می‌توان از حیوانات و افراد مبتلا به تومورهای استقراریافته جدا کرد و همان‌طور که پیشتر اشاره شد، شواهدی وجود دارد که پیش‌آگهی تومورهای انسانی نظیر انواع شایع از قبیل کارسینوم‌های کولون، زمانی که سلول‌های CTL بیشتری داخل تومور حضور دارد، مساعدتر است (شکل ۱D-۱۸ را ببینید). علاوه بر این، سلول‌های تک‌هسته‌ای که از ارتشاح (infiltrate) التهابی در تومورهای توپر (solid) انسانی مشتق شده‌اند و لنفوسیت‌های ارتشاحی تومور (tumor-infiltrating lymphocytes [TILs]) نامیده می‌شوند و حاوی CTLهایی هستند که می‌توانند توموری را که از آن جدا شده‌اند، بکشند. نکته مهم دیگر اینکه، عدم توانایی در ردیابی CTLهای عملکردی اختصاصی تومور در برخی بیماران می‌تواند به دلیل مکانیسم‌های تنظیمی باشد که توسط تومور مورد سوءاستفاده قرار می‌گیرند تا پاسخ‌های CTL را سرکوب کنند. درمان‌های جدیدی که این مکانیسم‌های تنظیمی را متوقف می‌کنند منجر به گسترش پاسخ‌های CTL قوی در مقابل تومور می‌شوند (بعداً بحث خواهد شد).

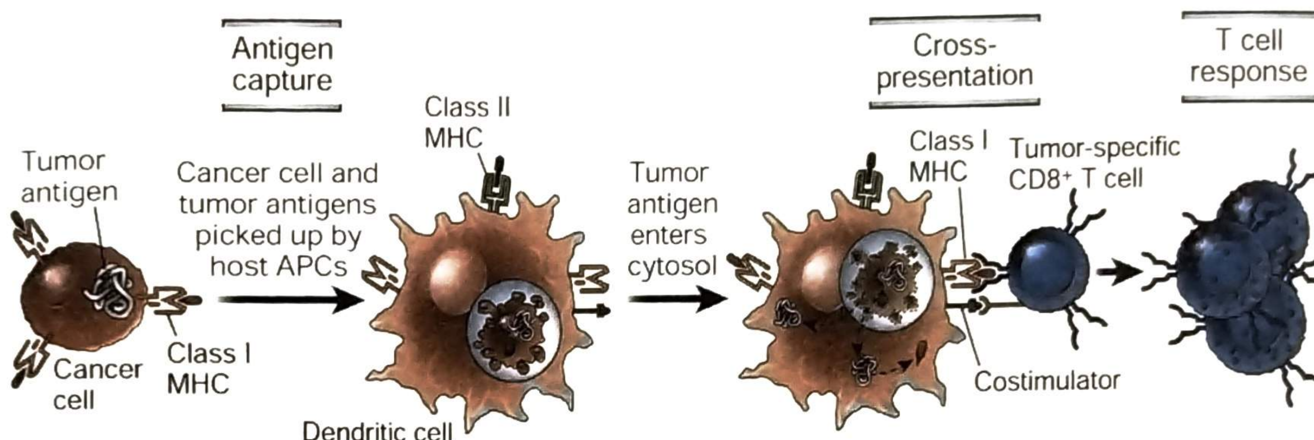
پاسخ‌های اختصاصی سلول $CD8^+$ T برای آنتی‌ژن‌های توموری، نیازمند عرضه متقاطع آنتی‌ژن‌های توموری به وسیله سلول‌های دندریتیک است. اکثر سلول‌های توموری از سلول‌های عرضه کنندهٔ آنتی‌ژن (APCs) مشتق نمی‌شوند و بنابراین در اندام‌های لنفاوی ثانویه که می‌توانند آنتی‌ژن‌ها را به سلول‌های T بکر عرضه کنند، حضور ندارند. سلول‌های توموری هم مولکول‌های کمک محرک مورد نیاز برای فعال‌سازی سلول T بکر را بروز نمی‌دهند. بنابراین، به منظور آغاز پاسخ‌های ضد توموری سلول $CD8^+$ T، آنتی‌ژن‌های توموری باید توسط DCها، که از لحاظ انتقال آنتی‌ژن‌های توموری به اندام‌های لنفاوی ثانویه و از لحاظ فعال‌سازی سلول‌های T بکر بهترین APCها هستند، عرضه شوند. DCها می‌توانند سلول‌های توموری یا آنتی‌ژن‌های پروتئینی حاصل از آنها را در محل تومور ببلعند، آنتی‌ژن‌های توموری را به گره‌های لنفاوی حمل کنند و همراه با سلول‌های $CD8^+$ T بکر در یک مکان قرار گیرند (فصل ۶ را ببینید). به علاوه، DCها می‌توانند پروتئین‌های بلعیده شده را از فاگوزوم‌ها به درون سیتوزول منتقل کنند به طوری که آنها توسط پروتئازوم‌ها به پپتیدها پردازش شده و پپتیدهای حاصل همراه با مولکول‌های MHC کلاس I عرضه شوند تا مورد شناسایی سلول‌های $CD8^+$ T قرار گیرند (شکل ۵-۱۸). این فرآیند که عرضهٔ متقاطع (cross-presentation) نام دارد، یا حساس‌شدن متقاطع (cross-priming)، همان‌طوری که در فصل‌های ابتدایی و در مبحث آغاز پاسخ‌های $CD8^+$ به ویروس‌ها شرح داده شد، غالباً توسط زیرگروهی از DCها به نام cDC1، انجام می‌شود. DCها همچنین کمک محرک‌ها را بروز می‌دهند و این کمک محرک‌ها یا سلول‌های T یاریگری که همزمان فعال شده‌اند، سیگنال‌های مورد نیاز برای تمایز سلول‌های



شکل ۴-۱۸. پاسخ لنفوسیت T سایتوتوکسیک علیه تومورها. آنتی‌ژن‌های توموری توسط سلول‌های دندریتیک میزبان برداشته می‌شوند، و پاسخ‌ها در اندام‌های لنفاوی ثانویه آغاز می‌شوند. لنفوسیت‌های T سایتوتوکسیک (CTLs) اختصاصی تومور به درون تومور باز می‌گردند و سلول‌های توموری را می‌کشند. پاسخ‌های سلول $CD4^+$ T در مقابل تومورها، مراحل آغازین مشابهی برای تولید سلول‌های T یاریگر اختصاصی تومور دارند،اما مکانیسم‌های اجرایی ضد توموری آنها متفاوت است. دیگر مکانیسم‌های ایمنی ضد تومور نشان داده نشده‌اند.

$CD8^+$ T بکر به CTLهای اختصاصی تومور را فراهم می‌کنند. زمانی که CTLهای مجری به وجود آمدند، می‌توانند سلول‌های توموری را در هر بافتی شناسایی کرده و آنها را بکشند، بدون اینکه نیازی به تحریک کمکی داشته باشند.

سلول‌های T یاریگر $CD4^+$ از طریق چندین مکانیسم در پاسخ‌های ایمنی ضد تومور شرکت می‌کنند. پاسخ‌های سلول $CD4^+$ T به آنتی‌ژن‌های توموری معمولاً در مدل‌های حیوانی و بیماران سرطانی یافت می‌شوند، و در تومورهای انسانی حضور سلول‌های Th1، مشابه CTLها، با پیش‌آگهی خوب همراه است. برخی مطالعات سودمندی درمانی انتقال آداپتیو سلول‌های $CD4^+$ T اختصاصی آنتی‌ژن توموری به میزبان را نشان می‌دهند. اثرات ضد توموری سلول‌های Th1 ممکن است نقش شناخته شدهٔ آنها را در تقویت پاسخ‌های سلول $CD8^+$ T (فصل ۱۱ را ببینید) و فعال‌سازی ماکروفاژها، از طریق ترشح اینترفرون-γ



شکل ۵-۱۸. فعال‌سازی سلول‌های $CD8^+$ T اختصاصی تومور از طریق عرضهٔ متقاطع. آنتی‌ژن‌های توموری پروتئینی یا سلول‌های سرطانی که آنتی‌ژن تولید می‌کنند، توسط سلول‌های دندریتیک (DCs) به درون وزیکول‌های اندوسیتوزی بلعیده می‌شوند. سپس آنتی‌ژن‌ها به درون سیتوزول منتقل می‌شوند، در آنجا آنها وارد مسیر پردازش و عرضهٔ آنتی‌ژن مجموعهٔ سازگاری نسجی اصلی (MHC) کلاس I می‌شوند که منجر به عرضهٔ پپتیدهای توموری به صورت متصل به MHC کلاس I بارز شده بر سطح DC در کنار مولکول‌های کمک تحریکی می‌گردد. سپس سلول‌های T $CD8^+$ بکر اختصاصی برای این آنتی‌ژن‌های پپتید- MHC ممکن است فعال شوند. APCs, antigen-presenting cells, CTL, cytotoxic T lymphocyt

(IFN-γ) نشان دهد (فصل ۱۰ را ببینید). IFN-γ می‌تواند بیان MHC کلاس I تومور و حساسیت به لیز توسط CTL را افزایش دهد. اهمیت IFN-γ در ایمنی علیه تومور با مشاهده افزایش بروز تومور در موش‌هایی که این سایتوکاین، پذیرنده آن یا مولکول‌های انتقال سیگنال القا شده با IFN-γ در آنها حذف شده است، مشخص می‌گردد.

اثبات این موضوع که تعداد انواع مختلف سلول‌های T درون تومورهای برداشته شده با احتمال بیماری متاستاتیک ارتباط دارد، منجر به این ایده شده است که تعیین امتیاز ایمنی (immune score) برای سرطان‌ها می‌تواند در ارزیابی پیش‌آگهی و جهت‌دهی گزینه‌های درمانی مفید باشد. این موضوع در بعضی مراکز پزشکی در موارد سرطان‌های کولون، کاملاً مورد مطالعه قرار گرفته است، به طوری که براساس تعداد سلول‌های T خاطره $CD45RO^+$ و CTLهای $CD8^+$ در حاشیه‌های تومورهای برداشته شده، امتیازی به تومورها داده می‌شد. یک امتیاز پایین در مقایسه با وجود تومورهای با امتیاز بالا، شانس بیشتری از عود، متاستاز و مرگ در طی ۵ سال را پیش‌بینی می‌کرد، حتی در شرایطی که تومورها بدون شواهدی از متاستاز به دوردست یا به گره لنفی، در زمان برداشت با یکدیگر مقایسه می‌شوند. در برخی مطالعات، امتیاز ایمنی نسبت به ارزیابی هیستولوژیک تومورها ارزش پیش‌آگهی دهنده بیشتری داشته است. تحقیقات جاری بر توسعه استفاده از امتیازات ایمنی برای طیف وسیع‌تری از تومورها و گسترش آنالیزهای تومورهای جدا شده متمرکز شده است تا زیر گروه‌های بیشتری از سلول‌های ایمنی را توسط ایمونوهیستوشیمی و دیگر روش‌ها دربر گیرد. الگوهای بروز ژن ایمنی/ التهابی اضافی برای تومورهای منحصر به فرد، در حال مطالعه هستند و ممکن است امتیازات ایمنی را تکمیل کنند.

آنتی‌بادی‌ها

افراد مبتلا به تومور غالباً آنتی‌بادی‌هایی علیه آنتی‌ژن‌های توموری مختلف تولید می‌کنند، اما اهمیت این آنتی‌بادی‌ها در محافظت علیه سرطان‌ها مشخص نیست. آنتی‌بادی‌ها با فعال‌کردن کمپلمان یا سایتوتوکسیسیتهٔ سلولی با واسطهٔ آنتی‌بادی، که در آن ماکروفاژها یا سلول‌های NK دارای پذیرنده‌های Fc وارد عمل می‌شوند، سلول‌های توموری را از بین می‌برند. با این حال، تنها دلایل اندکی دال بر وجود پاسخ‌های ایمنی هومورال مؤثر در جلوگیری از تکامل و

گسترش تومورها وجود دارد. چندین آنتی‌بادی ضد تومور مؤثر و تأیید شده وجود دارند که برای ایجاد ایمنی غیرفعال علیه تومورها استفاده می‌شوند و بعداً شرح داده خواهند شد.

سلول‌های کشنده طبیعی

سلول‌های NK قادرند انواع متعددی از سلول‌های توموری را بکشند و ممکن است در مراقبت ایمنی در مقابل سرطان‌ها مشارکت کنند. برخی مطالعات مشخص کرده‌اند که افرادی با نقص در عملکرد یا تعداد سلول NK به علت موتاسیون‌های ژنتیکی، یا با فعالیت کمتر از نرمال سلول NK بدون نقص ژنتیکی شناخته شده، نسبت به جمعیت عمومی در معرض خطر بالاتری برای گسترش انواع خاصی از تومورهای ایجاد شده توسط ویروس هستند. مطالعات موشی نیز نشان داده‌اند که نقایص ژنتیکی در عملکرد سلول NK یا تخلیه سلول‌های NK توسط آنتی‌بادی‌ها، رشد و متاستاز تومور را افزایش می‌دهد. اگرچه این یافته‌ها مشارکت سلول‌های NK در مراقبت ایمنی را تأیید می‌کند، این سلول‌ها معمولاً جزء کوچکی از ارتشاحات التهابی موجود در بیشتر تومورهای موشی و انسانی هستند، و نقش آنها در ریشه کنی با واسطهٔ ایمنی تومورهای استقرار یافته مشخص نیست.

سلول‌های توموری زمانی که بروز مولکول‌های MHC کلاس I را کاهش یا بیان لیگاندهای متصل شونده به پذیرنده‌های فعال کنندهٔ سلول NK را افزایش می‌دهند، به کشته‌شدن توسط سلول‌های NK مستعد می‌شوند. سلول‌های NK پذیرنده‌های مهاری بیان می‌کنند که به مولکول‌های MHC کلاس I بارز شده بر سطح سلول‌های سالم متصل می‌شوند (فصل ۴ را ببینید). همان‌طوری که در قسمت‌های بعدی خواهیم دید، برخی از تومورها بروز مولکول‌های MHC کلاس I خود را کاهش می‌دهند که دلیل احتمالی آن نوعی انتخاب است که در سلول‌های بروز دهنده MHC کلاس I برای مقاومت در برابر کشته‌شدن توسط CTLها صورت می‌پذیرد. این فقدان مولکول‌های MHC کلاس I، به ویژه تومورها را به اهداف مناسبی برای سلول‌های NK تبدیل می‌کند. به علاوه، بسیاری از تومورها لیگاندهایی برای پذیرنده فعال کننده NKG2D بر سطح سلول‌های NK، نظیر MIC-A، MIC-B و ULB بیان می‌کنند و سیگنالینگ NKG_2D می‌تواند سیگنال‌های مهاری حاصل از پذیرنده‌های متصل شونده به MHC کلاس I را از بین ببرد. سلول‌های NK همچنین ممکن است در جهت کشتن سلول‌های توموری پوشیده شده با آنتی‌بادی‌های ضد توموری، با مکانیسم سایتوتوکسیسیتی سلولی با واسطهٔ آنتی‌بادی فعال شوند. توانایی سلول‌های NK در کشتن تومورها به وسیلهٔ سایتوکاین‌هایی نظیر اینترلوکین ۲ (IL-2)، IL-15 و IL-12 افزایش می‌یابد و اثرات ضد توموری این سایتوکاین‌ها در in vivo تا حدودی مربوط به تحریک فعالیت سلول‌های NK می‌باشد.

ماکروفاژها

ماکروفاژها سلول‌هایی دارای هر دو توانایی مهار و پیشبرد رشد و انتشار سرطان‌ها می‌باشند که این موضوع بستگی به وضعیت فعال‌شدن آن‌ها دارد. ماکروفاژهای M1 فعال شده به شکل کلاسیک که در فصل ۱۰ در مورد آنها بحث شد، می‌توانند تعداد زیادی از سلول‌های توموری را از بین ببرند. اینکه چگونه ماکروفاژها توسط تومورها فعال می‌شوند، مشخص نیست. یک مکانیسم احتمالی شناسایی الگوهای مولکولی مرتبط با آسیب از سلول‌های توموری در حال مرگ توسط پذیرنده‌های ایمنی ذاتی ماکروفاژ می‌باشد. همچنین ماکروفاژها در تومورها ممکن است به وسیله $IFN\text{-}\gamma$ تولید شده توسط سلول‌های Th1 اختصاصی تومور، CTLها و سلول‌های NK در جهت کشتن سلول‌های توموری فعال شوند. به همین دلیل است که تعداد زیاد سلول‌های Th1 در برخی تومورها با پیش‌آگهی خوب مرتبط می‌باشد. ماکروفاژهای M1 قادر هستند که سلول‌های توموری را با مکانیسم‌هایی که برای کشتن ارگانیسم‌های عفونی به کار می‌برند، از بین ببرند. این مکانیسم‌ها شامل آزادسازی آنزیم‌های لیزوزومی، نیتریک اکساید و گونه‌های فعال اکسیژن، می‌باشند. این که ماکروفاژهای M2 چگونه باعث تقویت رشد تومور می‌گردند، در بخش بعدی توضیح داده خواهد شد.

نقش سیستم ایمنی ذاتی و آداپتیو در پیشبرد رشد تومور

اگرچه در ایمونولوژی تومور تأکید بیشتر بر روی نقش سیستم

ایمنی در ریشه‌کن کردن تومورها می‌باشد، اما مشخص است که سیستم ایمنی در رشد برخی از تومورهای توپر نیز دخالت می‌نماید. در واقع التهاب مزمن مدت‌ها به عنوان یک عامل خطر در پیشرفت تومورها در بسیاری از بافت‌های مختلف شناخته شده بود. به خصوص تومورهایی که تحت تأثیر بیماری‌های التهابی مزمن مثل مری بارت (Barrett's esophagus) و کولیت اولسراتیو قرار داشته‌اند. بعضی سرطان‌ها که با عفونت‌ها مرتبط هستند، نتیجه غیرمستقیم اثرات وضعیت‌های التهابی مزمن هستند که به وسیله ارگانیسم‌های عفونی ایجاد شده‌اند و سبب پیشبرد تومور می‌شوند. این موارد شامل لنفوم و کارسینوم معده ایجاد شده در عفونت مزمن *هلیکوباکتر پیلوری* و کارسینومای هپاتوسلولار در همراهی با عفونت‌های مزمن ناشی از ویروس هپاتیت B و C می‌باشند. با وجود این که مکانیسم‌هایی که التهاب مزمن از طریق آنها سبب پیشرفت رشد تومور می‌شود به خوبی شناخته نشده‌اند، ولی فرضیات زیادی در این مورد وجود دارند که با اطلاعات به دست آمده از مدل‌های جوندگان تأیید می‌شوند.

سلول‌های میلوئیدی سیستم ایمنی ذاتی از نظر پیشبرد تومور به صورت مستقیم، بیشتر از سایر سلول‌های ایمنی مسؤول هستند. آنها می‌توانند سبب تغییر شکل بدخیم سلول‌ها شوند و این کار را از راه تولید رادیکال‌های آزاد انجام می‌دهند که سبب آسیب به DNA شده و در نتیجه منجر به موتاسیون‌هایی در ژن‌های سرکوبگر تومور و انکوژن‌ها می‌گردند. بعضی اطلاعات مؤید آن است که سلول‌های سیستم ایمنی ذاتی مانند ماست‌سل‌ها، نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها، فاکتورهای محلولی ترشح می‌کنند که سبب پیشرفت چرخه سلولی و بقای سلول‌های توموری می‌شود. فاکتور نسخه‌برداری NF-κB (فاکتور هسته‌ای κB) که یک واسطه کلیدی پاسخ‌های ایمنی ذاتی است، احتمالاً نقش مهمی در پیشرفت سرطان همراه با التهاب دارد. ماکروفاژهای همراه تومور با فنوتیپ فعال شده آلترناتیو (M2) و همچنین سایر سلول‌ها، منابع تولید VEGF و متالوپروتئینازهای ماتریکسی می‌باشند که به ترتیب فاکتور رشد القاء کننده رگ‌زائی و آنزیم‌های تغییر دهنده بافت خارج سلولی هستند (شکل ۶-۱۸). بنابراین فعال‌شدن مزمن برخی از سلول‌های سیستم ایمنی ذاتی که با رگ‌زایی و تغییرشکل بافتی مشخص می‌شود، باعث پیشبرد رشد و انتشار تومور می‌گردد.

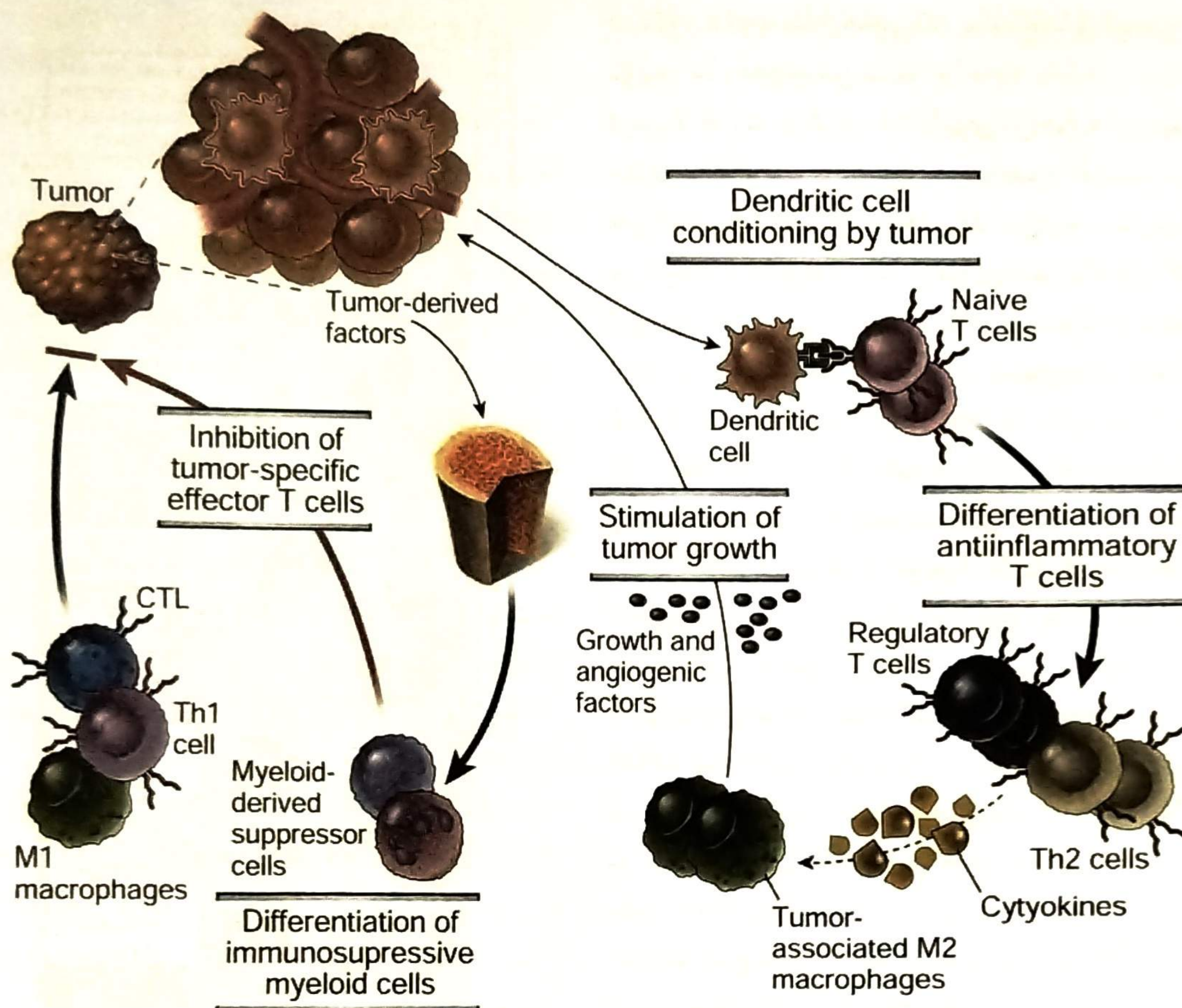
ماکروفاژهای فعال شده از مسیر فرعی و جمعیت‌های سلولی کمتر شناخته شده‌ای نظیر سلول‌های سرکوبگر با منشأ میلوئیدی (MDSCs)، نیز ممکن است به طور غیرمستقیم از طریق مهار ایمنی ضد توموری مؤثر، موجب تقویت رشد تومور شوند. نقش این سلول‌های سرکوبگر در گریز ایمنی در قسمت‌های بعدی شرح داده خواهد شد.

سیستم ایمنی آداپتیو از چندین راه می‌تواند رشد تومور را افزایش دهد. در پاسخ به تومورها، DCها ممکن است موجب تمایز سلول‌های $CD4^+$ T به سلول‌های Th2 یا سلول‌های T تنظیمی (Tregs) شوند، هر دو اینها پاسخ‌های Th1 و CTL را که تخریب کنندهٔ تومورها هستند، سرکوب می‌کنند و رشد ماکروفاژهای M2 و دیگر انواع سلولی که پیش‌برندهٔ رشد تومور هستند را افزایش می‌دهند (شکل ۶-۱۸ را ببینید). شواهد تجربی در موش پیشنهاد می‌کند که لنفوسیت‌های B ممکن است منجر به پیشرفت تومور گردند؛ ولی به دلیل اینکه سلول‌های B با پسرفت رشد تومور نیز ارتباط یافته‌اند، این موضوع مورد بحث باقی مانده است.

اثرات سیستم ایمنی که سبب پیشرفت تومور می‌شوند متناقض هستند و هم اکنون، موضوع تحقیقات فعال می‌باشد. یک مشکل اصلی، این است که طبیعت محرک‌های ایمنی پیش‌برندهٔ تومور، در بین تومورهای مختلف، متفاوت است، و یک نوع سلول که موجب پیشبرد بعضی تومورها می‌شود، ممکن است سایر تومورها را مهار کند. در نتیجه، تعیین کردن مهم‌ترین مکانیسم‌های پیش‌برندهٔ تومور، به طور قطعی آسان نمی‌باشد. از نظر تئوری، این اثرات التهاب مزمن، اهداف مداخله‌های دارویی هستند، زیرا طیف وسیعی از داروهای ضد التهابی مؤثر، در دسترس بوده‌اند. چالش پیش‌روی انکولوژیست‌ها، دسترسی به یک تعادل سودمند است که در آن پاسخ‌های ایمنی ضد توموری محافظت کننده، تضعیف نشوند و در عین حال واکنش‌های التهابی پیش‌برنده تومور و بالقوه خطرناک، کنترل شوند.

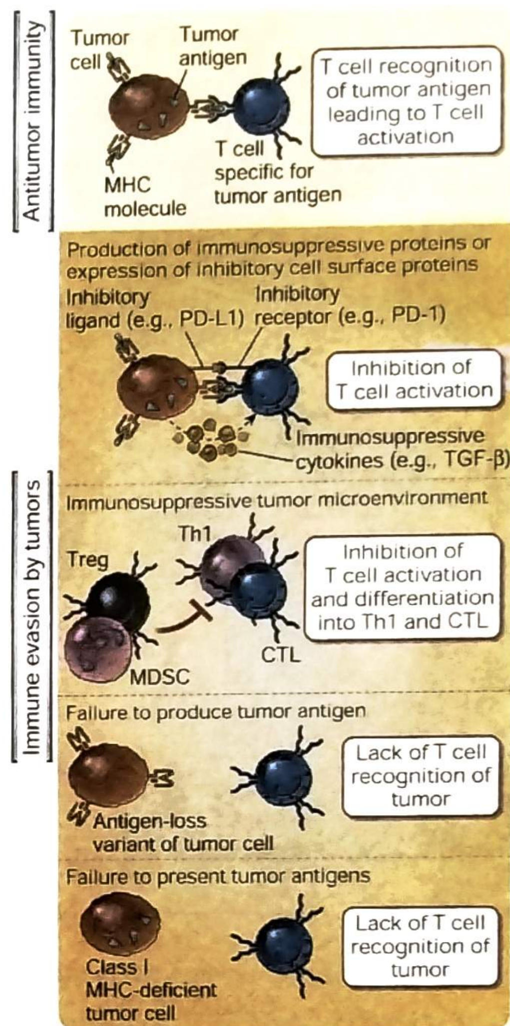
گریز تومورها از گزند پاسخ‌های ایمنی

تومورها برای رشد کردن در میزبان‌های با سیستم ایمنی سالم، باید از پاسخ‌های ایمنی میزبان فرار کنند یا نسبت به آنها مقاومت پیدا کنند. چندین مکانیسم گریز از ایمنی توسط



شکل ۶-۱۸. پیشبرد رشد تومور از طریق ریزمحیط ضد التهابی تومور. اگرچه التهاب می‌تواند موجب پیشبرد تغییر شکل بدخیمی سلول‌ها و گسترش سرطان‌ها شود، تومورهای مستقر اغلب ریزمحیطی را ایجاد می‌کنند که ایمنی ضد تومور را سرکوب و رشد سلول سرطانی را تقویت می‌کند. تومورها فنوتیپ سلول‌های دندریتیک را به نحوی تغییر می‌دهند که تمایز سلول‌های ضد التهابی Th2 و سلول‌های T تنظیمی را تقویت کند، که به نوبهٔ خود موجب پیشبرد تمایز و تجمع ماکروفاژهای M2 و سلول‌های سرکوبگر با منشأ میلوئید می‌شود. این سلول‌ها عمل سلول‌های ضد توموری Th1 و لنفوسیت‌های T سایتوتوکسیک را بلوکه می‌کنند و فاکتورهای رشد را برای سلول‌های توموری و رگ‌های خونی تومور فراهم می‌آورند. (پیکان‌های آبی تغییرات یا حرکات سلول‌ها را نشان می‌دهد، پیکان‌های سیاه اثرات فاکتورهای آزادشده از تومورها بر روی سلول‌های ایمنی و بالعکس را نشان می‌دهد، و پیکان قرمز نشان‌دهندهٔ مهار می‌باشد.)

تومورها فرض شده است و از طریق شواهد تجربی یا از طریق موفقیت بالینی رویکردهای درمانی که مکانیسم‌های گریز را هدف قرار می‌دهند، تأیید شده‌اند (شکل ۷-۱۸). تمرکز اصلی در ایمونولوژی تومور، شناخت این مکانیسم‌های فرار ایمنی تومورها می‌باشد و هدف این است که بتوان با انجام مداخلاتی جهت جلوگیری از فرار ایمنی تومورها، ایمنی‌زایی تومورها را افزایش داد و کارایی پاسخ میزبان را به حداکثر رساند. اغلب مکانیسم‌های گریز می‌توانند به صورت مهار فعال پاسخ‌های ایمنی ضد تومور یا از دست دادن آنتی‌ژن‌هایی که این پاسخ‌ها را ایجاد می‌کنند، طبقه‌بندی شوند.



شکل ۷-۱۸. مکانیسم‌های گریز تومور از دفاع ایمنی. با شناسایی آنتی‌ژن‌های توموری و فعال‌شدن سلول‌های T، ایمنی ضد تومور گسترش می‌یابد. سلول‌های توموری با از دست‌دادن بروز آنتی‌ژن‌ها یا مولکول‌های مجموعه سازگاری نسجی اصلی (MHC) یا با تولید لیگاندهایی برای پذیرنده‌های مهاری سلول T و سایتوکاین‌های سرکوبگر ایمنی، از پاسخ ایمنی فرار می‌کنند. ریزمحیط توموری که حاوی سلول‌های میلوئیدی و لنفوسیت‌های مهارکنندهٔ ایمنی باشد، فعال‌سازی، تمایز و ارتشاح سلول‌های T مجری ضد تومور را مهار می‌کند.

CTL, cytotoxic T lymphocyte; MDSC, myeloid-derived supressor cell; PD-1, programmed cell death protein-1; PD-L1, PD ligand 1; TGF-1β, transforming growth factor-1; Treg, regulatory T cell

مولکول‌ها و سلول‌هایی که پاسخ‌های ایمنی به تومورها را مهار می‌کنند

تومورها قادرند از طریق به‌کارگیری مولکول‌های مهاری سلول T (نقاط کنترل ایمنی) که به طور طبیعی مانع خودایمنی یا تنظیم پاسخ‌های ایمنی به میکروب‌ها می‌شوند، از پاسخ‌های ضد توموری سلول T فرار کنند. این موضوع به طور واضحی برای دو نمونه از شناخته شده‌ترین مسیرهای مهاری در سلول‌های T شامل CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte associated protein 4) و PD-1 (programmed cell death protein-1) نشان داده شده است (فصل ۱۵ را ببینید). اهمیت این مولکول‌ها در فرار ایمنی تومور از طریق کارهای تجربی در موش، که نشان می‌داد بلوکه کردن این مهارکننده‌ها ایمنی ضد توموری را افزایش می‌دهد و به دنبال آن کارآزمایی‌های بالینی موفق و امروزه استفادهٔ گسترده از آنتی‌بادی‌های ضد-CTLA4 و ضد - PD1 برای درمان سرطان‌ها روشن شده است. تومورها قادرند از طریق افزایش بروز PD-1 و CTLA4 بر سطح سلول‌های T اختصاصی تومور در مقابل حمله ایمنی سلول T مقاومت کنند، این افزایش بروز احتمالاً به دلیل تحریک مزمن سلول T با آنتی‌ژن‌های توموری ماندگار ایجاد می‌شود. سلول‌های T ارتشاح یافته به تومور غالباً یک فنوتیپ ناکارآمد (فرسوده یا exhausted) دارند، این فنوتیپ اولین بار در زمینه عفونت‌های ویروسی مزمن تعریف شد (فصل ۱۱ را ببینید). سلول‌های T فرسوده از طریق عملکردهای اجرایی مختل شده و افزایش بروز CTLA4، PD1 و دیگر مولکول‌های مهاری مشخص می‌شوند. علاوه بر افزایش CTLA4 بر سطح سلول‌های T مجری اختصاصی تومور، ریزمحیط توموری ممکن است موجب پیشبرد تمایز سلول‌های T تنظیمی بیان‌کنندهٔ CTLA4 نیز گردد.

PD1 و CTLA4 باید به لیگاندهایشان متصل شوند، تا بتوانند به عنوان مهارکننده‌های سلول T عمل کنند. پروتئین‌های خانوادهٔ B7، PD-L1 (PD-ligand 1) و PD-L2، لیگاندهای PD-1 هستند (فصل ۱۵ را ببینید). بسیاری از تومورها PD-L1 را بروز می‌دهند که گاهی اوقات به دلیل تکثیر ژنی *PDL1* (PDL1 gene amplificaton) می‌باشد، و برخی تومورها PDL2 را بارز می‌کنند. همچنین IFN-γ تولید شده توسط سلول‌های T ارتشاح یافته به درون

تومور، بروز PD-L1 را بر سطح سلول‌های توموری و بر سطح سلول‌های میلوئیدی موجود در ریزمحیط تومور القا می‌کند. بنابراین، بسیاری از تومورها یا سلول‌های اطراف تومورها می‌توانند PD-1 سطح سلول‌های T ارتشاح یافته را درگیر کنند و سبب توقف اجرای عملکردهای کشتن تومور توسط آنها گردند. لیگاندهای CTLA4، B7-1 و B7-2 هستند، این مولکول‌ها مولکول‌های کمک تحریکی می‌باشند که عمدتاً بر سطح سلول‌های عرضه کنندهٔ آنتی‌ژن در اندام‌های لنفاوی ثانویه بارز می‌شوند و از طریق درگیر کردن CD28 عمل می‌کنند. CTLA4 با قدرت بیشتری نسبت به CD28 به B7 متصل می‌شود و بنابراین به عنوان یک مهارکنندهٔ رقابتی برای کمک تحریکی سلول T عمل می‌کند (فصل ۱۵ را ببینید). یک دلیل ممکن برای این که چرا تومورها CTLA4 را برای تنظیم پاسخ‌های ضد توموری به کار می‌گیرند، این است که آنتی‌ژن‌های توموری توسط APCها در غیاب ایمنی ذاتی قوی و در نتیجه میزان کم کمک‌محرک‌های B7 بر سطح APCها عرضه می‌شوند. همهٔ این میزان کم احتمالاً به طور ترجیحی توسط پذیرندهٔ CTLA4 با میل پیوندی بالا بر سطح سلول‌های T مجری و Treg درگیر می‌شوند و بنابراین برای CD28 در دسترس نیستند. علاوه بر PD-1 و CTLA-4، دیگر پذیرنده‌های مهاری که توسط سلول‌های T اختصاصی تومور بیان می‌شوند، شامل LAG-3، TIM-3 و TIGIT، نیز ممکن است در مهار پاسخ‌های ایمنی ضد توموری مشارکت کنند.

فرآورده‌های ترشحی سلول‌های توموری پاسخ‌های ایمنی ضد تومور را سرکوب می‌کنند. یک نمونه از فرآوردهٔ تومور با نقش مهاری TGF-β می‌باشد که توسط تعداد زیادی از تومورها ترشح می‌شود و تکثیر و اعمال اجرایی لنفوسیت‌ها و ماکروفاژها را مهار می‌کند (فصل ۱۵ را ببینید).

Tregها ممکن است پاسخ سلول T به تومورها را سرکوب کنند. شواهد به دست آمده از مطالعات تومورهای موشی و بیماران سرطانی نشان می‌دهد که Tregها ممکن است در ارتشاحات سلولی برخی تومورها یافت شوند. تخلیه Tregها در موش‌های مبتلا به تومور، ایمنی ضد تومور را افزایش می‌دهد و باعث کاهش رشد تومور می‌شود. اگرچه، نقش و ارزش پیش‌آگهی دهندهٔ Tregهای موجود در تومورهای انسانی مشخص نیست و در بین انواع تومورها ممکن است متفاوت باشد.

سلول‌های سرکوبگر با منشأ میلوئید (Myeloid-derived suppressor cell [MDSCs]) پیش‌سازهای میلوئیدی نابالغ می‌باشند که در مغز استخوان، بافت‌های لنفاوی، خون و تومورهای حیوانات مبتلا به تومور و بیماران سرطانی تجمع می‌یابند و پاسخ‌های ایمنی ذاتی و پاسخ‌های ایمنی با واسطه سلول T علیه تومور را سرکوب می‌کنند. MDSCها، مجموعه‌ای هتروژن از انواع سلول‌های میلوئیدی مختلف شامل شبیه‌ترین سلول‌ها به مونوسیت‌ها، نوتروفیل‌ها یا DCها می‌باشند. علاوه بر بیماران دارای تومور، MDSCها در بافت‌های بیماران با بیماری‌های التهابی مزمن نیز تجمع می‌یابند. گزارش شده است که MDSCها از طریق مکانیسم‌های مختلفی، پاسخ‌های ایمنی آداپتیو و ذاتی را سرکوب می‌کنند. این مکانیسم‌ها شامل ترشح سایتوکاین‌های مهارکننده ایمنی نظیر IL-10 و TGF-β، پیشبرد تمایز سلول‌های Treg و مهار تمایز CTL و Th1 می‌باشند. تولید پروستاگلاندین E2 وابسته به سیکلواکسیژناز-۲ ممکن است تمایز MDSCها با این عملکردهای سرکوب کننده ایمنی را افزایش دهد. اگرچه حضور MDSCها در تومورها با اختلال در پاسخ‌های ایمنی ضد تومور همراه است، شکاف زیادی در دانش ما در مورد طبیعت این سلول‌ها، چگونگی ایجاد و عملکرد آنها، و این که آنها چگونه می‌توانند برای مقاصد درمانی هدف‌گیری شوند، وجود دارد. همان‌طور که قبلاً اشاره شد، ماکروفاژهای M2 که توسط تومورها فعال می‌شوند نیز ممکن است ایمنی ضد تومور را مهار کنند و باعث تقویت رشد تومور شوند.

از دست دادن بروز آنتی‌ژن توموری

پاسخ‌های ایمنی در برابر سلول‌های توموری، سبب ایجاد فشارهای گزینشی می‌شوند که منجر به بقا و رشد بیش از حد سلول‌های توموری مختلفی می‌گردند که ایمونوژنیسیتی کاهش یافته‌ای دارند. تجربیاتی که در آنها تومورهای رشد یافته در موش طبیعی با تومورهای رشد یافته در موش فاقد Rag (Rag-deficient) که ایمنی آداپتیو ندارد، مقایسه شده‌اند، نشان می‌دهد که فقط تومورهایی که در یک موجود با سیستم ایمنی طبیعی ایجاد شده‌اند، در طی زمان ایمنی‌زایی‌شان کاهش می‌یابد، که با بقای انتخابی

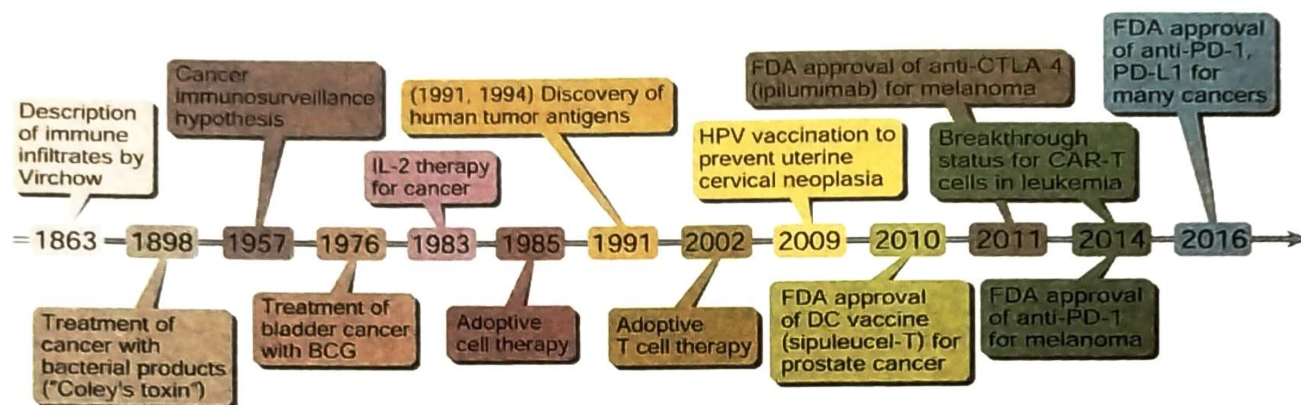
کلون‌های با ایمنی‌زایی کمتر مطابقت دارد. این پدیده ویرایش ایمنی نامیده می‌شود، به این معنی که پاسخ ایمنی تغییراتی را در تومورها انتخاب می‌کند که به آنها کمک می‌کند تا از پاسخ بگریزند. با توجه به سرعت بالای میتوز در سلول‌های توموری و ناپایداری ژنتیکی آنها، موتاسیون‌ها یا حذف‌ها در ژن‌های کد کنندهٔ آنتی‌ژن‌های توموری بسیار اتفاق می‌افتد. اگر این آنتی‌ژن‌ها برای رشد تومورها یا حفظ فنوتیپ بدخیمی آنها ضروری نباشند، سلول‌های توموری فاقد آنتی‌ژن، به طور ترجیحی در حضور سیستم ایمنی میزبان رشد خواهند کرد. مطالعات اخیر اثبات کرده‌اند که این فرآیند در بیماران سرطانی اتفاق می‌افتد. آنتی‌ژن‌های اختصاصی تومور که پاسخ‌های سلول T را در بیماران راه می‌اندازند، از طریق توالی‌یابی کامل اگزوم و شناسایی پپتیدهای موتاسیون یافته‌ای که به آلل‌های MHC بیماران متصل هستند، شناسایی شده‌اند. در آن بیماران، ممکن است ساب‌کلون‌های توموری که دیگر موتاسیون‌های کد کنندهٔ نئوآنتی‌ژن‌های ایمنی‌زا را حمل نمی‌کنند شناسایی شوند.

بروز MHC کلاس I غالباً بر سطح سلول‌های توموری کاهش می‌یابد، بنابراین آنها نمی‌توانند هیچ آنتی‌ژن توموری را به سلول‌های $CD8^{+}$ T عرضه کنند. این مکانیسم احتمالاً نوع مؤثرتری از فرار ایمنی نسبت به از دست‌دادن آنتی‌ژن‌های منحصر به فرد به واسطهٔ موتاسیون می‌باشد. تومورهای مختلف کاهش در سنتز مولکول‌های MHC کلاس I یا پروتئین‌هایی که برای بیان سطح سلولی MHC کلاس I مورد نیاز است، را نشان می‌دهند. این پروتئین‌ها شامل β_2 میکروگلبولین، یا اجزای سیستم عرضه آنتی‌ژن، مانند انتقال دهنده همراه با پردازش آنتی‌ژن- ۱ (TAP1) و TAP2، و زیرواحدهای پروتئازوم می‌باشند. از دست دادن بروز مولکول‌های MHC کلاس I یا پروتئین‌های درگیر در سرهم‌کردن MHC و عرضهٔ آنتی‌ژن، به علت موتاسیون‌ها در ژن‌های کدکنندهٔ این مولکول‌ها می‌باشد. سلول‌های توموری با چنین موتاسیون‌هایی قادرند از پاسخ‌های ایمنی با واسطهٔ CTL فرار کنند، به همین دلیل احتمالاً برتری بقای انتخابی دارند. همان‌طور که پیش از این بحث شد، تومورهایی که MHC کلاس I را از دست می‌دهند، بیشتر احتمال دارد توسط سلول‌های NK شناسایی شوند. با این حال، موتاسیون‌های اضافی که بروز لیگاندهای رسپتورهای فعال کنندهٔ سلول NK را مختل می‌کنند، ممکن است به وجود آمده و رشد ساب‌کلون‌هایی که از حمله سلول NK نیز فرار می‌کنند را ایجاد کنند.

ایمونوتراپی تومورها

انکولوژیست‌ها و ایمونولوژیست‌ها سال‌ها در مورد رویکردهای ایمونولوژیک به منظور درمان بیماران سرطانی کار کرده‌اند، اما تنها به تازگی پیشرفت‌های هیجان‌انگیز و به طور گسترده قابل اجرا که به طور موفقیت‌آمیزی در درمان بیماران استفاده شده‌اند، به وجود آمده‌اند (شکل ۸-۱۸). یک دلیل اصلی توجه به درمان‌های ایمونولوژی آن است که اکثر درمان‌های کنونی سرطان با استفاده از داروها (شیمی‌درمانی) یا تابش اشعه انجام می‌گیرند که سلول‌های در حال تقسیم را می‌کشند یا جلوی تقسیم سلولی را می‌گیرند و این روش‌های درمانی اثرات مضری بر روی سلول‌های طبیعی در حال تکثیر دارند. در نتیجه، درمان سرطان‌ها با مرگ و میر و بیماری قابل ملاحظه‌ای همراه می‌باشد. پاسخ‌های ایمنی در برابر تومورها از لحاظ تئوری می‌توانند برای سلول‌های تومور بسیار اختصاصی باشند و آسیبی به اکثر سلول‌های طبیعی نرسانند. بنابراین، ایمونوتراپی اختصاصی‌ترین روش درمانی تومور است که تا به حال ابداع شده است. پیشرفت‌های اخیر در شناسایی آنتی‌ژن‌های توموری و روش‌های تغییر ژنتیکی سلول‌های T به طوری که آنها را برای آن آنتی‌ژن‌ها اختصاصی کند، ما را به ایمونوتراپی اختصاصی برای تومور نزدیک‌تر می‌کند. روش‌های پیشرفته‌ای که در حال حاضر به کار برده می‌شوند تا پاسخ‌های ایمنی را در جهت کنترل تومورها تحریک کنند، کاملاً اختصاصی آنتی‌ژن توموری نیستند و عوارض جانبی آسیب بافت‌های نرمال را دارند. با این وجود، این روش‌ها برای بسیاری از بیماران بسیار سودمند بوده‌اند.

دلیل عمده دوم برای کشف روش‌های ایمونولوژیک برای درمان تومورها این است که داروهای سایتوتوکسیک در ایجاد اثرات سودمند با دوام در اغلب سرطان‌هایی که به خارج از محل شروعشان پراکنده شده‌اند، ناموفق بوده‌اند. به دلیل اینکه خاطره طولانی مدت یک ویژگی اصلی پاسخ‌های ایمنی آداپتیو است و ایمنی سیستمیک می‌باشد، وقتی که یک پاسخ ایمنی آداپتیو مؤثر به تومور آغاز می‌شود، ممکن



شکل ۸-۱۸. تاریخچه ایمونوتراپی سرطان. برخی از اکتشافات مهم در زمینهٔ ایمونوتراپی سرطان خلاصه شده است.

است برای مدت طولانی باقی بماند و در سراسر بدن مؤثر واقع شود. به دلیل این ویژگی پاسخ ایمنی، امید آن می‌رود که برخی رویکردهای ایمونوتراپی به درمان‌های طولانی مدت دست خواهند یافت.

در این بخش روش‌های مختلف ایمونوتراپی تومور که در حال حاضر در بالین استفاده می‌شوند و یا در حال گسترش هستند، شرح داده می‌شوند.

ایمونوتراپی غیرفعال با آنتی‌بادی‌های مونوکلونال یا مولکول‌های شبه آنتی‌بادی

درمان غیرفعال با آنتی‌بادی شامل انتقال آنتی‌بادی‌های اختصاصی تومور به بیماران می‌باشد که یک رویکرد سریع و از لحاظ تئوری بسیار اختصاصی می‌باشد اما منجر به ایمنی طولانی مدت نمی‌شود. برخی از آنتی‌بادی‌های مونوکلونال بیش از ۲۰ سال است که در درمان سرطان‌ها استفاده شده‌اند و امروزه تعداد بیشتری تأیید شده‌اند یا در مراحل پیشرفتهٔ توسعه هستند (جدول ۱-۱۸). به علاوه، پروتئین‌های تک پلی‌پپتیدی نوترکیب با محل‌های اتصال به آنتی‌ژن شبه‌آنتی‌بادی به نام قطعات متغیر تک‌رشته‌ای (single chain variable fragments)، که برای آنتی‌ژن‌های توموری اختصاصی هستند، برای درمان سرطان توسعه یافته‌اند.

- برخی آنتی‌بادی‌های ضد تومور به مولکول‌های سطح سلولی بر روی سلول‌های توموری متصل می‌شوند و مکانیسم‌های اجرایی میزبان را که سلول‌های توموری را می‌کشد، به کار می‌گیرند (شکل ۹A-۱۸). این مکانیسم‌ها شامل سایتوتوکسیسیتی وابسته به سلول NK، لیز به واسطه کمپلمان، و فاگوسیتوز به واسطهٔ کمپلمان یا پذیرندهٔ Fc توسط ماکروفاژها می‌باشند (فصل ۱۳ را ببینید). چندین آنتی‌بادی ضد توموری که امروزه برای درمان سرطان‌های خاصی تأیید شده‌اند، با این روش‌ها عمل می‌کنند. برای مثال، همان‌طور که پیشتر اشاره شد، anti-CD20 برای درمان لنفوماهای سلول B استفاده می‌شود و با تخلیه کردن همه سلول‌های بیان کنندهٔ CD20 شامل سلول‌های B و سلول‌های لنفومایی مشتق از سلول B، به طور عمده از طریق سایتوتوکسیسیتی سلولی وابسته به آنتی‌بادی و همچنین احتمالاً از طریق فعال‌سازی کمپلمان، عمل می‌کند.
- ایمونوتوکسین‌ها (immunotoxin)، یا آنتی‌بادی‌های مونوکلونال کونژوگه شده، آنتی‌بادی‌های اختصاصی برای آنتی‌ژن‌های توموری هستند که به یک داروی شیمی‌درمانی یا یک رادیوایزوتوپ متصل شده‌اند (شکل ۹B-۱۸). منطق استفاده از این عوامل این است که آنها به دلیل اختصاصی بودن آنتی‌بادی، موجب رسیدن غلظت موضعی بالایی از داروی سایتوتوکسیک یا ایزوتوپ به سلول‌های توموری می‌شوند. چندین آنتی‌بادی کونژوگه شده با دارو برای استفاده در کلینیک تأیید شده‌اند، شامل انواع اختصاصی برای HER2/NEU به منظور درمان سرطان‌های پستان، CD30 برای درمان لنفوم هوچکین، CD33 برای درمان لوسمی میلوئیدی حاد، CD22 برای درمان برخی از

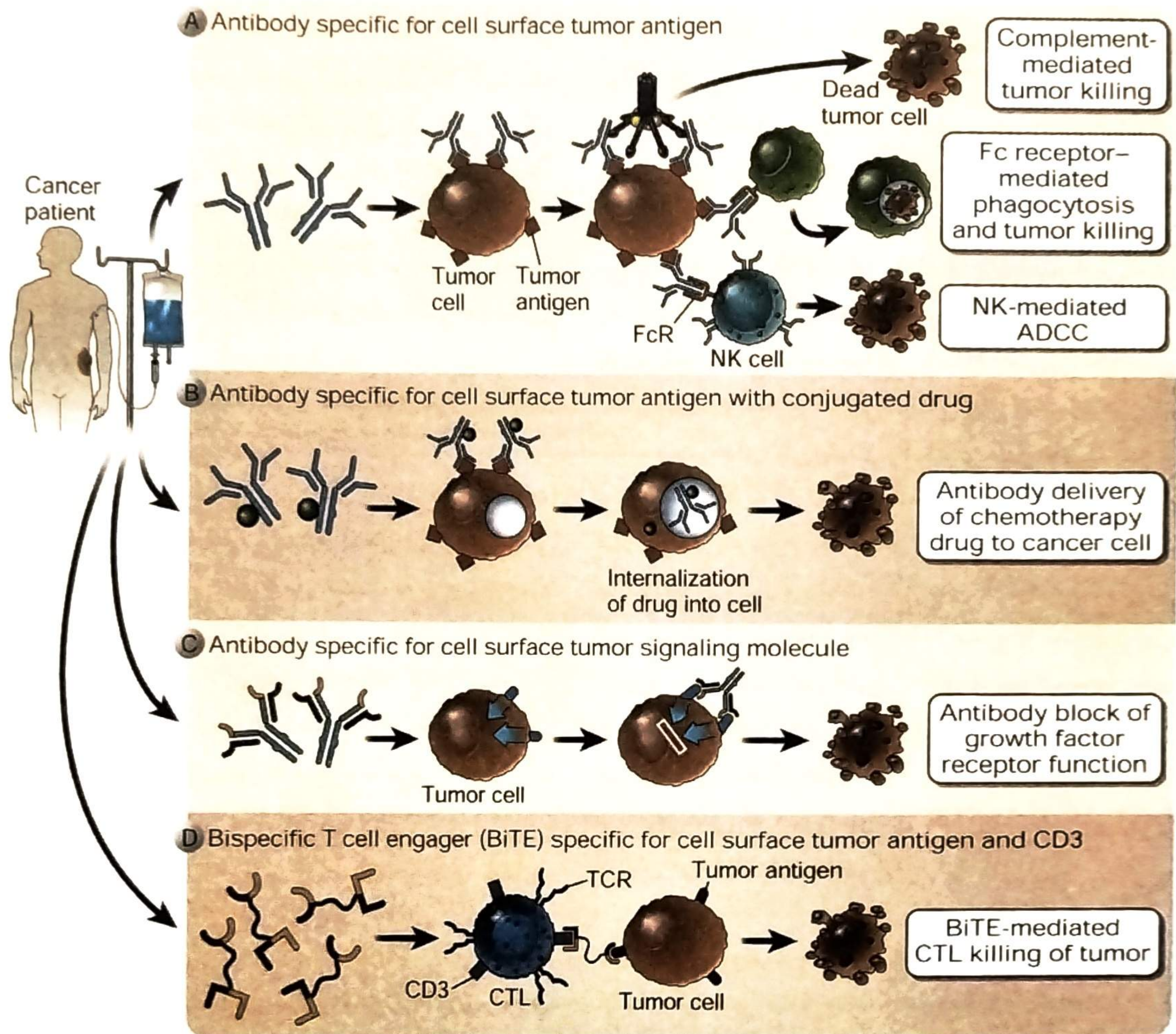
جدول ۱-۱۸. آنتی‌بادی‌های منوکلونال ضد تومور تأیید شده برای استفاده بالینی

ویژگی آنتی‌بادی	نام دارو	شکل مورد استفاده آنتی‌بادی	استفاده بالینی
HER2/ Neu (EGFR)	Trastuzumab	انسانی شده	سرطان پستان
CD19	Blinatumomab	آنتی‌بادی دو اختصاصیتی- CD3/ CD19- (BiTE)	لوسمی لنفوبلاستیک حاد (کشتن تومور به واسطهٔ سلول T)
CD20	Rituximab Ofatumumab	کایمریک انسانی	لوسمی‌ها و لنفوماهای سلول B لوسمی لنفوسیتیک مزمن
CD20	90Y- Ibritumomab tiuxetan	موشی کونژوگه شده با رادیوایزوتوپ	لنفوم غیرهوچکین سلول B تغییر شکل یافته یا با درجه کم (low grade)
CD30	Brentuximab vedotin	کایمریک کونژوگه شده با دارو	لنفوم هوچکین یا لنفوم سلول بزرگ آناپلاستیک سیستمیک
CD33	Gemtuzumab ozogamicin	انسانی شدهٔ کونژوگه شده با دارو	لوسمی میلوئیدی حاد
CD52	Alemtuzumab	انسانی شده	CLL، CTCL، و لنفومای سلول T
EGFR	Cetuximab Panitumumab Nimotuzumab	کایمریک انسانی انسانی شده	سرطان کولورکتال، پستان، و ریه؛ تومورهای دیگر سرطان سر و گردن
VEGFA	Bevacizumab	انسانی شده	سرطان ریه و کولورکتال (مهار آنژیوژنز)
CD254 (RANK ligand)	Denosumab	انسانی	متاستازهای استخوانی تومور توپر (تحریک ترمیم استخوان)

اغلب آنتی‌بادی‌های لیست شده، به آنتی‌ژن‌های توموری متصل می‌شوند و سلول‌های توموری را تخریب کرده یا مانع از رشد آنها می‌شوند. آنتی‌بادی‌هایی که از طریق مکانیسم‌های دیگری، اثرات ضد توموری دارند، مشخص شده‌اند. BiTE، درگیرکننده دو اختصاصیتی سلول T؛ CLL، لوسمی لنفوسیتیک مزمن؛ CTCL، لنفوم سلول T جلدی؛ EGFR، پذیرنده فاکتور رشد اپیدرمی؛ VEGEFA، فاکتور رشد اندوتلیال عروقی A

لوسمی‌های لنفوبلاستیک حاد و CD79b برای درمان برخی از لنفوماهای سلول B. تعداد خیلی بیشتر کونژوگه‌های آنتی‌بادی- دارو، تولید شده‌اند اما به دلیل سمیت سیستمیک قابل توجه ناشی از تجمع غیراختصاصی جزء سمی در بافت‌های مختلف، در کارآزمایی‌های بالینی شکست خورده‌اند.

- دیگر آنتی‌بادی‌های مونوکلونال که در درمان سرطان استفاده می‌شوند به پذیرنده‌های فاکتور رشد بر سطح سلول‌های توموری متصل شده و با انتقال سیگنال ضروری برای رشد و بقای تومور تداخل می‌کنند (شکل ۱۸-۹C). Anti-HER2/NEU یک آنتی‌بادی مونوکلونال تأیید شده است که برای درمان سرطان‌های پستان که مولکول انتقال سیگنال فاکتور رشد سطح سلولی به نام HER2/NEU را بیش از حد بیان می‌کنند، استفاده می‌شود. یک آنتی‌بادی که به پذیرندهٔ فاکتور رشد اپیدرمی (EGFR) متصل می‌شود و عملکرد آن را مختل می‌کند، برای درمان سرطان‌های متاستاتیک کولورکتال و سرطان‌های سر و گردن تأیید شده است. آنتی‌بادی دیگری که برای چندین سرطان استفادهٔ بالینی دارد، یک فاکتور رشد اندوتلیال به نام VEGF، که محرک فرآیند رگ‌زایی مورد نیاز برای حفظ رشد تومور می‌باشد را بلوکه می‌کند. در این مورد آنتی‌بادی به سلول توموری متصل نمی‌شود.
- درگیر کننده‌های دو اختصاصیتی سلول‌های T



شکل ۹-۱۸. مکانیسم‌های عمل آنتی‌بادی‌های ضد تومور. آنتی‌بادی‌های مونوکلونال بسیار مختلفی که مستقیماً به مولکول‌های سطح سلول‌های سرطانی متصل می‌شوند به عنوان دارو برای درمان سرطان‌ها استفاده می‌شوند. برخی از مکانیسم‌های اصلی که این آنتی‌بادی‌ها از طریق آنها منجر به کشتن سلول‌های سرطانی می‌شوند، نشان داده شده است. سایر آنتی‌بادی‌های مونوکلونالی که برای ایمونوتراپی سرطان استفاده می‌شوند و فاکتورهای رشد محلول یا مولکول‌های سطح سلولی روی سلول‌های ایمنی را هدف قرار می‌دهند، نشان داده نشده‌اند.

(BiTEs: Bispecific T cell engagers)، هدف‌گیری برای حمله به سلول‌های توموری توسط سلول‌های T میزبان با هر ویژگی را تسهیل می‌کنند (شکل ۹D-۱۸). این ترکیبات پروتئین‌های نوترکیبی هستند که طوری طراحی و ساخته می‌شوند که دو جایگاه اتصال به آنتی‌ژن مختلف، یکی اختصاصی برای یک آنتی‌ژن توموری و دومی اختصاصی برای یک مولکول سطحی سلول T، معمولاً CD3، را بروز دهند. در BiTEها، هر جایگاه اتصال به آنتی‌ژن متشکل از یک قطعهٔ متغیر تک‌زنجیره‌ای می‌باشد، این قطعه، پلی‌پپتید منفردی است که از دومین‌های متغیر زنجیرهٔ سبک و سنگین ایمونوگلبولین پشت سرهم تشکیل شده است. مکانیسم عمل احتمالی، BiTEها، براساس مطالعات in vitro، تشکیل سیناپس ایمونولوژیک بین سلول‌های توموری و

سلول‌های T و فعال‌سازی سلول‌های T از طریق درگیرشدن CD3 می‌باشد. یک BiTE اختصاصی CD19 برای درمان لوسمی لنفوسیتیک حاد تأیید شده است. BiTEهای اختصاصی برای بسیاری از دیگر آنتی‌ژن‌های توموری شامل CD20، BCMA، EpCAM، HER2/NEU، EGFR، CEA، پذیرندهٔ فولات و CD33 تولید شده‌اند و در مراحل مختلفی از پیشرفت پیش‌بالینی و کارآزمایی‌های بالینی هستند.

درمان سلولی انتخابی با سلول‌های T ضد تومور

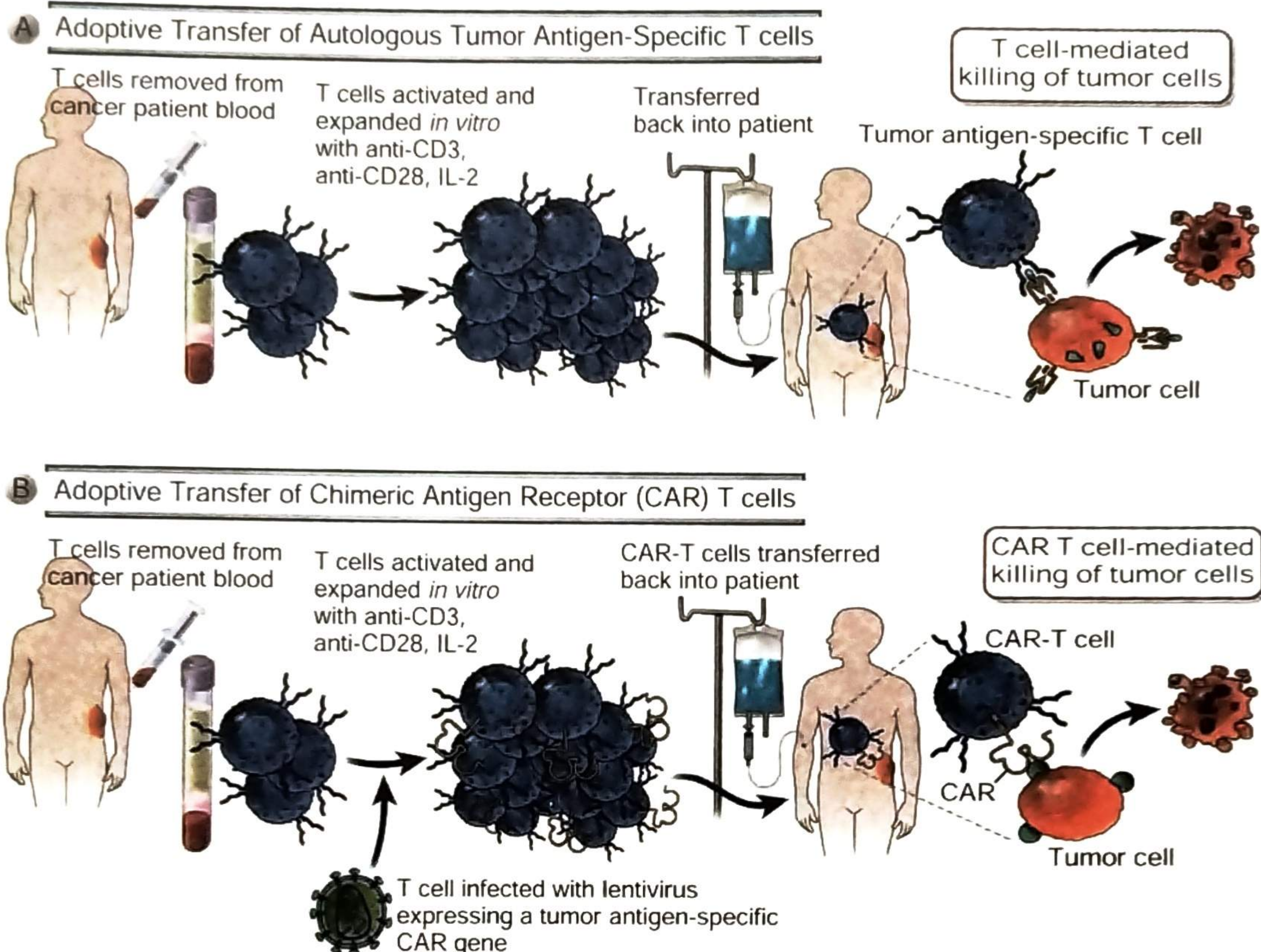
ایمونوتراپی سلولی انتخابی (adoptive cellular immunotherapy) عبارت است از انتقال سلول‌های ایمنی که دارای واکنش‌دهی علیه تومور هستند، به بدن بیمار مبتلا به تومور. سلول‌های ایمنی از خون بیماران سرطانی و همچنین از تومورهای توپر (solid tumors) بیماران، جداسازی شده و به روش‌های مختلف در in vitro تیمار می‌شوند تا تعداد این سلول‌ها و فعالیت ضد توموری آنها پیش از انتقال مجدد به بیمار افزایش یابد.

درمان سلولی انتخابی با سلول‌های T اتولوگ اختصاصی تومور

سلول‌های T اختصاصی برای آنتی‌ژن‌های توموری می‌تواند از بافت توموری یا خون یک بیمار گرفته شود، در in vitro تکثیر و فعال گردد، و به بیماران سرطانی تزریق شود (شکل ۱۰A-۱۸). این رویکرد کلی برای سال‌ها در کارآزمایی‌های مختلف استفاده شده است، اما موفقیت محدودی داشته است، احتمالاً به این دلیل که سلول‌هایی که از بیماران جدا می‌شوند حاوی تعداد کمی از سلول‌های T اختصاصی تومور قوی می‌باشند. با ظهور تکنولوژی‌هایی که پیشتر شرح داده شد و شناسایی نئوآنتی‌ژن‌هایی که پاسخ‌های سلول T اختصاصی تومور را در بیماران منحصر به فرد پیش می‌برند، امید تازه‌ای برای درمان انتخابی با سلول‌های T اختصاصی برای این آنتی‌ژن‌ها به وجود آمده است. این رویکرد شامل برداشتن سلول‌های T از خون یا تومورهای بیماران، تحریک این سلول‌ها با نئوآنتی‌ژن‌های توموری در in vitro به منظور افزایش تعداد و فعالیت عملکردی سلول‌های اختصاصی برای تومور و سپس انتقال سلول‌های T فعال شده به بیمار می‌باشد. پیش از این موفقیت‌هایی در کارآزمایی‌های کوچکی که از این رویکرد در بیماران مبتلا به ملانوما استفاده کرده‌اند، وجود داشته است. در رویکرد دیگر درمان انتخابی با سلول T که امروزه در حال گسترش است، سلول‌های T بیمار به گونه‌ای تغییر داده می‌شوند که پذیرنده‌های سلول T (TCRs) اختصاصی برای یک آنتی‌ژن توموری که معمولاً توسط یک نوع تومور خاص بارز می‌شود و همراه با یک مولکول HLA (آنتی‌ژن لکوسیتی انسان) شناخته شده عرضه می‌شوند، را بیان کنند. ژن‌های کد کنندهٔ زنجیره‌های پلی‌پپتیدی TCR از سلول‌های T که از یک بیمار مبتلا به آن تومور گرفته و کلون شده‌اند، گرفته می‌شوند و به درون یک وکتور بیانی لنتی‌ویروسی وارد می‌شوند، این وکتور می‌تواند سلول‌های T گرفته شده از هر بیمار مبتلا به آن نوع تومور و با HLA مشابه را آلوده کند. این رویکرد نیازمند شناسایی آنتی‌ژن‌هایی که اهداف سلول‌های T هستند و در همان نوع تومور در بیماران مختلف بارز می‌شوند، می‌باشد. ژن‌های TCR را می‌توان از طریق ایجاد موتاسیون‌هایی که میل پیوندی TCRها به آنتی‌ژن را افزایش می‌دهند، بهینه‌سازی کرد.

درمان با سلول T بارز کننده پذیرنده آنتی‌ژنی کایمریک

درمان انتخابی با استفاده از سلول‌های T بارزکننده پذیرنده‌های آنتی‌ژنی کایمریک [CAR] (chimeric antigen receptors) در برخی از بدخیمی‌های خونی موفقیت‌آمیز بوده است و این رویکرد برای سایر تومورها نیز در حال گسترش است (شکل ۱۰B-۱۸). CARها پذیرنده‌های متصل به غشاء مهندسی ژنتیک شده و حاوی محل‌های اتصال اختصاصی آنتی‌ژن توموری می‌باشند که توسط ژن‌های نوترکیب ناحیه متغیر ایمونوگلبولین کد می‌شوند (مانند قطعات متغیر تک‌رشته‌ای) و دم سیتوپلاسمی آنها حاوی دومین‌های سیگنال‌رسانی هر دو کمپلکس TCR و پذیرنده‌های کمک تحریکی است (شکل ۱۱-۱۸). دلیل استفاده از جایگاه اتصال شبه آنتی‌بادی به عنوان پذیرندهٔ شناسایی کننده آنتی‌ژن توموری، این است که این رویکرد مشکل محدودیت به MHC TCRها را ندارد،

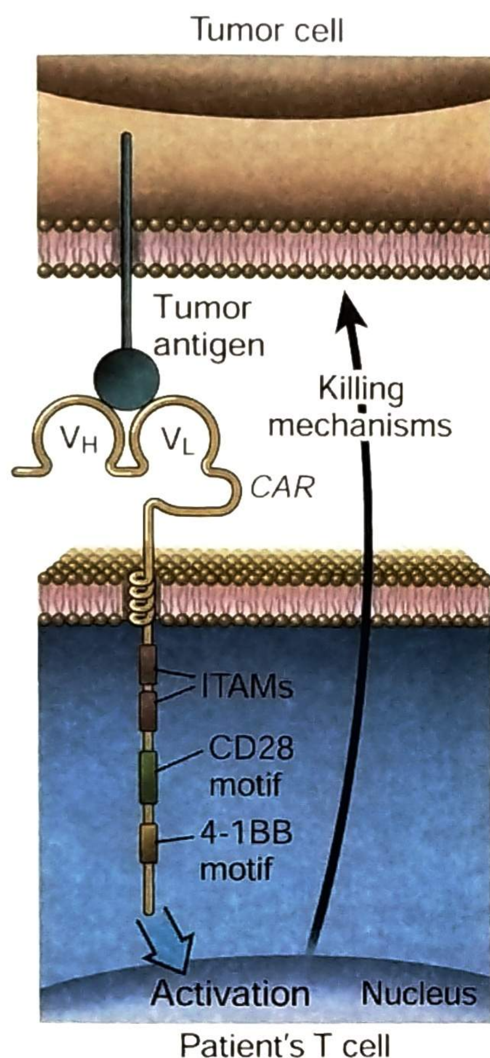


شکل ۱۰-۱۸. درمان با سلول T انتخابی. **(A)** سلول‌های T جدا شده از خون یک بیمار مبتلا به سرطان به منظور گسترش تعداد آنها و القای فنوتیپ اجرایی، در in vitro فعال می‌شوند و سپس به درون گردش خون همان بیمار بازگردانده می‌شوند. برخی از این سلول‌های T که برای آنتی‌ژن‌های توموری اختصاصی هستند، توسط آنها فعال خواهند شد و سلول‌های توموری بیان‌کنندهٔ آن آنتی‌ژن‌ها را می‌کشند. **(B)** پذیرنده‌های آنتی‌ژنی کایمریک (CARs)، پذیرنده‌های متصل به غشاء مهندسی ژنتیک شده‌ای هستند که آنتی‌ژن توموری را توسط جایگاه‌های اتصال شبه-آنتی‌بادی شناسایی و سیگنال‌های درون سلولی فعال‌کنندهٔ سلول‌های T ایجاد می‌کنند. سلول‌های CAR-T از طریق تبدیل کردن سلول‌های T خون بیمار مبتلا به سرطان در in vitro با استفاده از ویروس‌هایی که برای بیان CARها مهندسی شده‌اند، تولید می‌شوند و قبل از بازگرداندن به بیمار در in vitro گسترش داده می‌شوند. درمان با سلول CAR-T برای درمان لوسمی‌ها و لنفوماهای خاصی، موفقیت‌آمیز بوده است.

بنابراین یک ساختار CAR یکسان برای یک نوع تومور خاص در هر بیمار می‌تواند استفاده شود. به علاوه، حتی اگر تومورها بیان مولکول‌های MHC را متوقف کنند، که یک مکانیسم شایع فرار ایمنی می‌باشد، CARها قادر به شناسایی آنتی‌ژن‌های توموری خواهند بود. دم سیتوپلاسمی مهندسی ژنتیک شده CARها حاوی دومین‌های سیگنال‌رسانی است که به طور طبیعی نقش‌های ضروری در فعال‌سازی سلول T دارند. تاکنون چندین نوع متفاوت از ساختارهای انتقال سیگنال در CARهای تولید شده در مراکز مختلف استفاده شده است، اما همگی موتیف‌های ITAM (immunoreceptor tyrosine-based activation motif) زنجیره زتای (ζ) TCR و موتیف‌های انتقال سیگنال سیتوپلاسمی از پذیرنده‌های کمک تحریکی نظیر CD28 یا CD137 (4-1BB) را دارند. این موتیف‌های انتقال سیگنال توانایی فعال‌سازی شدید سلول T را به پذیرندهٔ شبه ایمونوگلبولینی اختصاصی تومور اعطا می‌کنند.

در پروتکل‌های فعلی، سلول‌های T خون محیطی بیمار مبتلا به سرطان جدا شده، با وکتورهای رتروویروسی یا لنتی‌ویروسی کدکنندهٔ CAR آلوده می‌شوند و سپس به منظور افزایش تعداد سلول‌های T با آنتی‌بادی‌های anti-CD3 و/یا anti CD28 تحریک می‌شوند. سپس سلول‌های T بیان کنندهٔ CAR که گسترش یافته‌اند مجدداً به بیمار تزریق می‌شوند (شکل ۱۰B–۱۸ را ببینید). قبل از انتقال، به منظور به حداکثر رساندن تکثیر سلول‌های CAR-T انتقال یافته، معمولاً به بیماران داروهایی تجویز می‌شود که لنفوسیت‌های خود بیماران را تخلیه می‌کند. سلول‌های T منتقل شده به بیماران، در پاسخ به شناسایی آنتی‌ژن توموری توسط دومین ایمونوگلبولینی CAR و سیگنال‌های کمک‌تحریکی حاصل از دومین‌های انتقال سیگنال، تکثیر شدیدی پیدا می‌کنند. اختصاصیت TCRهای اندوژن سطح این سلول‌های T (که همچنان حضور دارند) با هدف کشتن سلول‌های توموری ارتباطی ندارد، زیرا همهٔ سلول‌های T بیان کنندهٔ CAR می‌توانند با اتصال آنتی‌ژن توموری به پذیرندهٔ کد شده توسط ژن CAR فعال شوند. از بین رفتن تومور هم با مکانیسم‌های مستقیم سایتوتوکسیک و هم با مکانیسم‌های وابسته به سایتوکاین انجام می‌گیرد. سلول‌های CAR-T اختصاصی برای CD19، یک مارکر عمومی سلول B (pan-B cell marker) که بر روی سلول‌های توموری با منشأ سلول B بیان می‌شود، برای درمان بدخیمی‌های مختلف سلول B که به سایر درمان‌ها مقاوم هستند شامل لوسمی لنفوسیتی مزمن، لوسمی لنفوبلاستیک حاد، و لنفوماهای سلول B تأیید شده‌اند، و سلول‌های CAR-T اختصاصی برای CD20 برای لنفوماهای سلول B تأیید شده است. سلول‌های خاطرهٔ CAR-T ممکن است در بیماران درمان شده باقی بمانند، به طوری که مراقبت علیه عود تومور حفظ می‌شود. تکنولوژی‌های مورد نیاز برای تولید تعداد زیادی از سلول‌های CAR-T برای هر بیمار در مدت زمان کوتاه، پیشرفت‌های زیادی کرده‌اند و سلول‌های CAR-T امروزه در بسیاری از مراکز پزشکی استفاده می‌شوند.

بعضی محدودیت‌های قابل توجه باقی‌مانده است که لازم است به منظور گسترش موفقیت‌آمیز استفاده از درمان با CAR-T بر آنها غلبه شود.



شکل ۱۱–۱۸. پذیرندهٔ آنتی‌ژنی کایمریک. پذیرنده‌های آنتی‌ژنی کایمریک (CARs) تشکیل شده‌اند از: یک قطعه متغیر خارج سلولی تک‌زنجیره‌ای ایمونوگلبولین که برای آنتی‌ژن توموری اختصاصی است، و دومین‌های انتقال سیگنال سیتوپلاسمی که سلول‌های T را فعال می‌کنند، نظیر موتیف‌های فعال‌سازی بر پایهٔ تیروزین پذیرندهٔ ایمنی (ITAMs) زنجیره زتای کمپلکس TCR و موتیف‌های موجود در دم‌های سیتوپلاسمی رسپتورهای کمک‌تحریکی CD28 و 4-1BB، که فعال‌سازی شدید سلول T را تقویت می‌کنند.

- آنتی‌ژن‌های توموری که سلول‌های CAR-T هدف قرار می‌دهند، ممکن است توسط برخی از سلول‌های طبیعی بیان شوند در این صورت این سلول‌ها نیز کشته خواهند شد. در مورد اولین CARهای به کار برده شده در بالین که برای CD19 اختصاصی هستند، سلول‌های B طبیعی کشته می‌شوند ولی در موارد لزوم، بیماران به منظور

جبران فقدان سلول‌های B، با تجویز مخلوط ایمونوگلبولین (pooled Ig) حمایت می‌شوند. پلاسماسل‌های تولیدکنندهٔ آنتی‌بادی با طول عمر طولانی که در مغز استخوان بالغین و بافت‌های مخاطی یافت می‌شوند، CD19 را بیان نمی‌کنند و کشته نمی‌شوند، در نتیجه آنها به ایجاد ایمنی وابسته به آنتی‌بادی در بیماران بالغ درمان شده با سلول‌های CAR-T اختصاصی CD19، ادامه می‌دهند.

- مشکل دیگری که معمولاً در درمان با سلول CAR-T ایجاد می‌شود، سندرم آزادسازی سایتوکاین می‌باشد، این سندرم واکنش جانبی خطرناکی است که غالباً بلافاصله بعد از انتقال انتخابی سلول‌های T به بیماران با بار توموری بالا رخ می‌دهد. در این بیماران تعداد زیادی از سلول‌های T به طور همزمان فعال می‌شوند به طوری که به دلیل ترشح سایتوکاین‌ها توسط سلول‌های T که متعاقباً منجر به تحریک آزادسازی سایتوکاین‌ها از ماکروفاژها و سایر انواع سلولی می‌شود، یک پاسخ التهابی سیستمیک شدید اتفاق می‌افتد. برخی بیمارانی که این واکنش را داشتند، به طور موفقیت‌آمیزی با استفاده از آنتی‌بادی ضد پذیرندهٔ IL6، درمان شده‌اند. به منظور کاهش شدت این عوارض، می توان بار توموری را قبل از انتقال سلول CAR-T، از طریق درمان بیماران با کموتراپی سایتوتوکسیک کاهش داد. این روش میزان فعال‌سازی سلول CAR-T پس از انتقال را کاهش می‌دهد. سایر بیماران پس از تزریق سلول CAR-T، دچار نوروتوکسیسیتی (neurotoxicity) شدیدی می‌شوند، که احتمالاً به آسیب عروق کوچک یا اثرات سایتوکاین‌های ترشحی که وارد مغز می‌شوند، مربوط است، و خطر آسیب طولانی‌مدت به سیستم عصبی مرکزی، به خصوص در کودکانی که مغز آنها کامل تکامل نیافته است، به صورت یک نگرانی باقی مانده است.
- تومورها ممکن است بیان آنتی‌ژنی که هدف CAR می‌باشد را از دست بدهند و عود کنند. فشار تکاملی که توسط سلول‌های CAR-T اعمال می‌شود، احتمالاً ظهور واریانت‌های توموری فاقد آنتی‌ژن را افزایش می‌دهد. این مشکل را می توان از طریق بیان همزمان CARهای اختصاصی برای دو (یا، از لحاظ تئوری تعداد بیشتری) آنتی‌ژن توموری کاهش داد، زیرا شانس این که یک کلون توموری چندین آنتی‌ژن را از دست بدهد، پایین است.
- در برخی بیماران، به نظر می‌رسد سلول‌های CAR-T انتقال یافته در طول زمان بی‌پاسخ می‌شوند و تومورهای در ابتدا کنترل شده، عود می‌کنند. سلول‌های CAR-T در این بیماران مارکرهای فرسودگی (exhaustion) (فصل ۱۱ را ببینید)، شامل مقادیر بالای PD-1 را بیان می‌کنند و شبیه به سلول‌های T فرسوده که قبلاً به آنها اشاره شد، عمل می‌کنند. این مشکل را می توان از طریق درمان گیرندگان سلول CAR-T با آنتی‌بادی‌های بلوکه کنندهٔ اختصاصی PD1 یا از طریق روش‌های ویرایش ژنوم به منظور حذف ژن PD-1 در سلول‌های CAR-T برطرف نمود. به منظور جلوگیری از خطر ایجاد خودایمنی توسط سلول‌های T فاقد PD-1، TCRهای اندوژن نیز قبل از انتقال، از سلول‌های T حذف می‌شوند. این روش سلول‌های T ایجاد خواهد کرد که فقط پذیرندهٔ آنتی‌ژنی اختصاصی تومور وارد شده را دارند و به دلیل این که فاقد مولکول‌های نقطهٔ کنترلی ایمنی (immune check-point) هستند، دچار فرسودگی نمی‌شوند.
- مشکلاتی که در شناسایی اهداف آنتی‌ژنی بهینه برای سلول‌های CAR-T وجود دارد، به گونه‌ای که در سطح تومورهای توپر بیان شوند و بر سطح سلول‌های طبیعی که تخریب آنها عوارض جدی ایجاد می‌کند، بیان نشوند، مانع تلاش برای درمان تومورهای غیرخونی توپر از طریق سلول‌های CAR-T شده است. علت این موضوع احتمالاً این است که آنتی‌ژن‌های سطح سلولی که اهداف CARها هستند، معمولاً اختصاصی تومور نبوده و اغلب آنتی‌ژن‌های تمایزی یا پذیرنده‌های انتقال سیگنالی هستند که تا حدی بر سطح سلول‌های طبیعی رده‌های خاص بیان می‌شوند. یک رویکرد برای غلبه بر این مشکل، شناسایی جفت آنتی‌ژن‌هایی است که معمولاً فقط بر سطح سلول‌های توموری همراه با یکدیگر بارز می‌شوند و همچنین واردکردن دو CAR مختلف به سلول‌های T می‌باشد. در این سلول‌ها هر یک از CARها اختصاصی برای یکی از آنتی‌ژن‌ها می‌باشد و هر کدام دومین‌های انتقال سیگنال متفاوت دارند و هر دوی آنها برای فعال‌شدن سلول‌های T باید درگیر شوند.

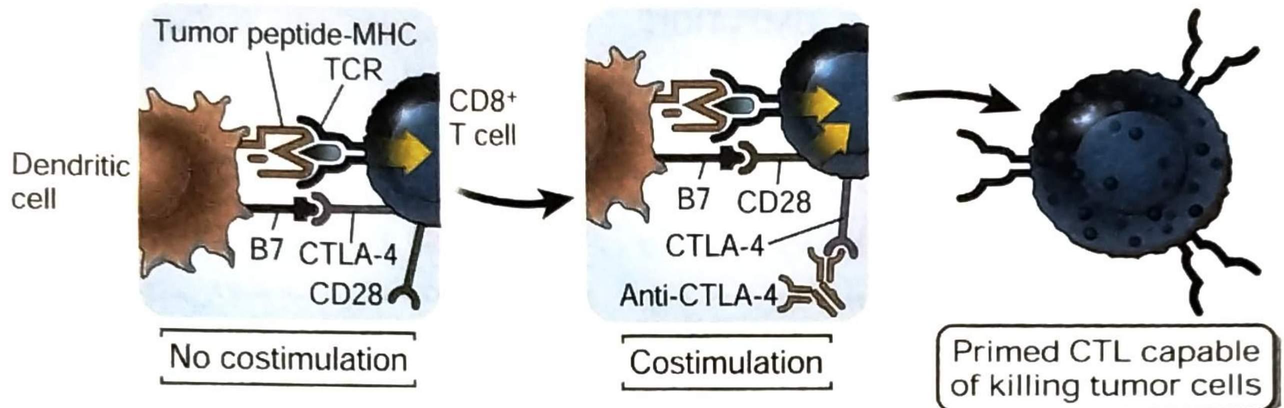
امید است که بتوان آنتی‌ژن‌هایی را شناسایی کرد که احتمال این که هر دو آنتی‌ژن توسط سلول‌های توموری بیان شوند از احتمال بیان هر دو توسط سلول‌های طبیعی بیشتر باشد. مهاجرت سلول‌های CAR-T تزریق شده به محل‌های تومورهای توپر نیز یک چالش محسوب می‌شود. راهبردهای مهندسی ژنتیک به منظور افزایش عملکردهای مهاجرتی سلول‌های CAR-T در حال گسترش می‌باشند.

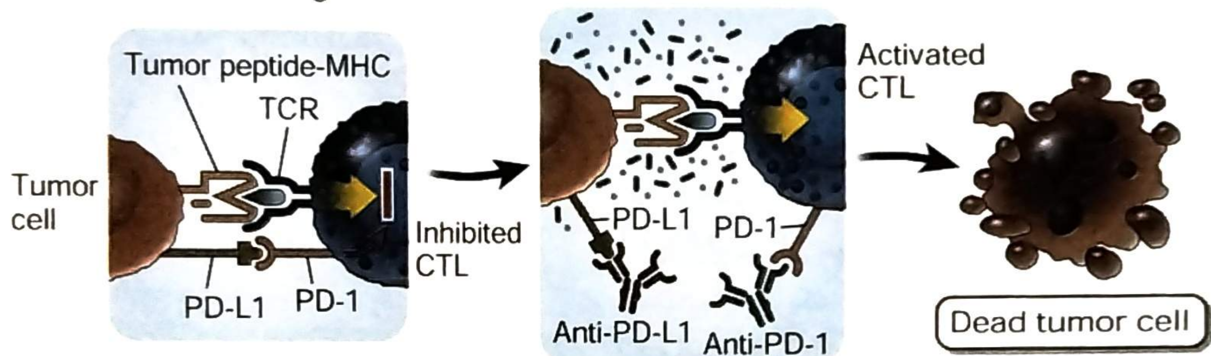
مطالعاتی نیز به منظور بیان CAR در سلول‌هایی به جز سلول‌های $CD8^+$ T، نظیر سلول‌های NK در حال انجام هستند، با این امید که این نوع سلول‌ها، در کشتن تومورها مؤثر خواهند بود اما سمیت کمتری نسبت به سلول‌های CAR-T خواهند داشت.

بلوکه کردن نقطه کنترل ایمنی: هدف قراردادن مسیرهای مهاری سلول T

مسدود کردن مولکول‌های مهاری سلول T، به عنوان یکی از امیدوار کننده‌ترین روش‌های افزایش کارآمد پاسخ‌های ایمنی بیماران به تومورهایشان ظهور کرده است. این رویکرد بر این ایده استوار است که سلول‌های توموری برای فرار از پاسخ‌های ایمنی میزبان از بسیاری از مسیرهای طبیعی تنظیم ایمنی یا تولرانس استفاده می‌کنند، همان طور که پیشتر نیز گفته شد. به دلیل اینکه این مکانیسم‌های مهاری، ایجادکننده نقاط کنترلی (checkpoints) در پاسخ‌های ایمنی می‌باشند، رویکرد تحریک پاسخ‌های ایمنی از طریق یک دارو که مهارکننده‌ها را مهار می‌کند، به عنوان **بلوکه کردن نقاط کنترلی ایمنی** (immune checkpoint blockade) نامیده می‌شود (شکل ۱۲–۱۸). اولین دارویی که در این دسته ایجاد شد، یک آنتی‌بادی مونوکلونال اختصاصی برای CTLA-4، پذیرندهٔ سطح سلول‌های T بود. این پذیرنده به B7-1 و B7-2 متصل می‌شود و مانع کمک تحریک سلول T، به خصوص در طی حساس‌سازی سلول T در اندام‌های لنفاوی ثانویه می‌گردد (فصل ۱۵ را ببینید). Anti-CTLA-4 اولین بار برای درمان ملانومای پیشرفته تأیید شد، و در متوقف یا کند کردن پیشرفت تومور در بسیاری (نه اکثریت) بیماران درمان شده مؤثر است. این آنتی‌بادی می‌تواند با بلوکه کردن عملکرد CTLA-4 بارز شده بر سطح سلول‌های T فعال شده و سطح Tregها عمل کند. همان‌گونه که پیشتر گفته شد پاسخ‌های سلول T علیه تومور می‌تواند از طریق مسیر PD-L1/PD-1 نیز مهار شود. این مسیر از طریق فعال‌سازی فسفاتازی عمل می‌کند که فعال‌شدن سلول‌های T اجرایی را مهار می‌کند. به نظر می‌رسد بلوکه کردن PD-1 یا لیگاند آن (PD-L1) توسط آنتی‌بادی، در افزایش از بین رفتن تومور توسط سلول T و توقف پیشرفت سرطان‌هایی که در غیر این صورت پیشرونده و کشنده خواهند بود، مؤثرتر از آنتی‌بادی ضد CTLA-4 می‌باشد. Anti-PD-1 و Anti-PD-L1 همچنین عوارض جانبی شدید کمتری (بعداً شرح داده می‌شود) نسبت به آنتی‌بادی ضد CTLA-4 ایجاد می‌کنند. این آنتی‌بادی‌ها امروزه برای درمان انواع مختلفی از سرطان‌ها، شامل ملانوما، کارسینوماهای ریه، کارسینوماهای کلیه، کارسینوماهای مثانه، کارسینوماهای کولون، لنفوم هوچکین و دیگر سرطان‌ها تأیید شده‌اند. در واقع، anti-PD-1 برای همهٔ تومورهای عودکننده یا متاستاتیکی که در سیستم ترمیم جفت باز ناجور خود نقص دارند، تأیید شده است، این نقایص منجر به میزان بالای موتاسیون و بنابراین تولید نئوآنتی‌ژن‌های فراوان در هر نوع از بافت توموری می‌شوند. این اولین درمان سرطانی است که صرف‌نظر از منشأ بافتی یا سلولی تومور، و براساس ویژگی ژنتیکی تومور تأیید شده است. سلول‌های T ضد توموری که به این نوع درمان در هر بیمار پاسخ می‌دهند، احتمالاً سلول‌های $CD8^+$ Tی هستند که پپتیدهای مشتق از نئوآنتی‌ژن، عرضه شده توسط MHC کلاس I را شناسایی می‌کنند. به نظر می‌رسد بلوکه کردن همزمان هر دو PD-1 و CTLA4 علیه سرطان‌های خاصی مؤثرتر از بلوکه کردن هر یک از آنها به تنهایی باشد و برای چندین سرطان تأیید شده است.

عوارض جانبی معمول درمان سرطان‌ها از طریق بلوکه کردن نقاط کنترلی، واکنش‌های التهابی و خودایمنی می‌باشد، که مجموعاً عوارض جانبی مرتبط با ایمنی (immune-related adverse events) نامیده می‌شوند، که به جهت نقش‌های شناخته شده CTLA4 و PD-1 در حفظ تحمل به خود (self-tolerance) و تنظیم پاسخ‌های سلول T قابل پیش‌بینی هستند. رایج‌ترین عوارض جانبی شامل





شکل ۱۲-۱۸. بلوکه کردن نقاط کنترل. بیماران مبتلا به تومور غالباً پاسخ‌های سلول T ناکارآمد علیه تومورهایشان نشان می‌دهند که به دلیل فراتنظیمی (upregulation) پذیرنده‌های مهاری نظیر CTLA-4 و PD-1 بر روی سلول‌های T اختصاصی تومور و بروز لیگاند PD-L1 بر روی سلول‌های تومور است. آنتی‌بادی‌های بلوکه کنندهٔ anti-CTLA4 **(A)** یا آنتی‌بادی‌های anti-PD-L1 یا anti-PD-1 **(B)** از طریق برداشتن مهار به واسطهٔ این مولکول‌ها از روی سلول‌های T اختصاصی تومور، در درمان انواع مختلفی از تومورهای پیشرفته بسیار مؤثر هستند. anti-CTLA4 ممکن است از طریق بلوکه کردن CTLA-4 سطح سلول‌های T پاسخ دهنده (نشان داده شده) یا سطح سلول‌های T تنظیمی (Treg) عمل کند.

التهاب کولون، ریه، کبد و اعضای اندوکرین مختلف می‌باشد، اگرچه بسیاری از بافت‌ها و اعضای دیگر شامل عضلات، قلب و سیستم اعصاب مرکزی می‌توانند تحت تأثیر قرار گیرند. برخی از این اختلالات التهابی، نظیر تخریب خودایمنی غدهٔ هیپوفیز قدامی یا تخریب جزایر لوزالمعده با شروع حاد و سریع که منجر به دیابت وابسته به انسولین می‌شود، در غیاب بلوکه‌کردن نقاط کنترلی غیرمعمول هستند. اکثر این عوارض جانبی با داروهای ضد التهابی نظیر کورتیکواسترئیدها با موفقیت درمان می‌شوند یا با درمان جایگزینی هورمون قابل اصلاح هستند، اما بسیاری از آنها نیازمند توقف درمان با بلوکه کردن نقاط کنترلی هستند و برخی نظیر میوکاردیت (myocarditis)، میزان مرگ و میر بالایی دارند.

به طورکلی، تنها در حدود ۱۵٪ تا ۲۰٪ بیماران مبتلا به سرطان که با anti-CTLA-4 و/یا anti-PD-1 درمان شده‌اند، بهبود قابل مشاهده‌ای در بیماری‌شان دارند، و از بین اینها برخی تومورها بعد از یک پاسخ ابتدایی عود می‌کنند.

دلایل ممکن مختلفی برای این شکست درمانی وجود دارد.

- درمان از طریق بلوکه کردن نقاط کنترلی، بعید است در بیماران با تومورهای حاوی میزان نسبتاً کمی از موتاسیون‌های سوماتیک کد کنندهٔ نئوآنتی‌ژن‌ها، عمل کند، زیراکلون‌های کمی از سلول‌های T اختصاصی تومور موجود خواهند بود و عمل خواهند کرد.
- بسیاری از تومورها از CTLA4 یا مسیر PD-1-PD-L1 به عنوان یک استراتژی فرار از ایمنی ضد تومور سود

نمی‌برند، بلکه مکانیسم‌های دیگری را برای فرار از ایمنی به کار می‌گیرند. مطابق با این مفهوم، سطوح پایین بروز PD-L1 بر روی برخی انواع تومور، که توسط ایمونوهیستوشیمی مشخص می‌شود، یک پاسخ ضعیف را به درمان Anti-PD-1 پیش‌بینی می‌کند.

- تومورهای بیان کنندهٔ PD-L1 که در ابتدا به درمان ضد PD-1 پاسخ می‌دهند، ممکن است در حضور پاسخ ایمنی قوی، مقاوم شوند. مقاومت اکتسابی می‌تواند توسط رشد انتخابی کلون‌هایی از سلول‌های توموری که مولکول‌های مهارکننده پاسخ‌های سلول T دیگری به غیر از PD-L1 را بیان می‌کنند، اتفاق بیفتد. از سوی دیگر، ممکن است کلون‌هایی از سلول‌های توموری گزینش شوند که سلول‌های T را برای بیان دیگر پذیرنده‌های نقاط کنترلی علاوه بر PD-1، تحریک کنند.

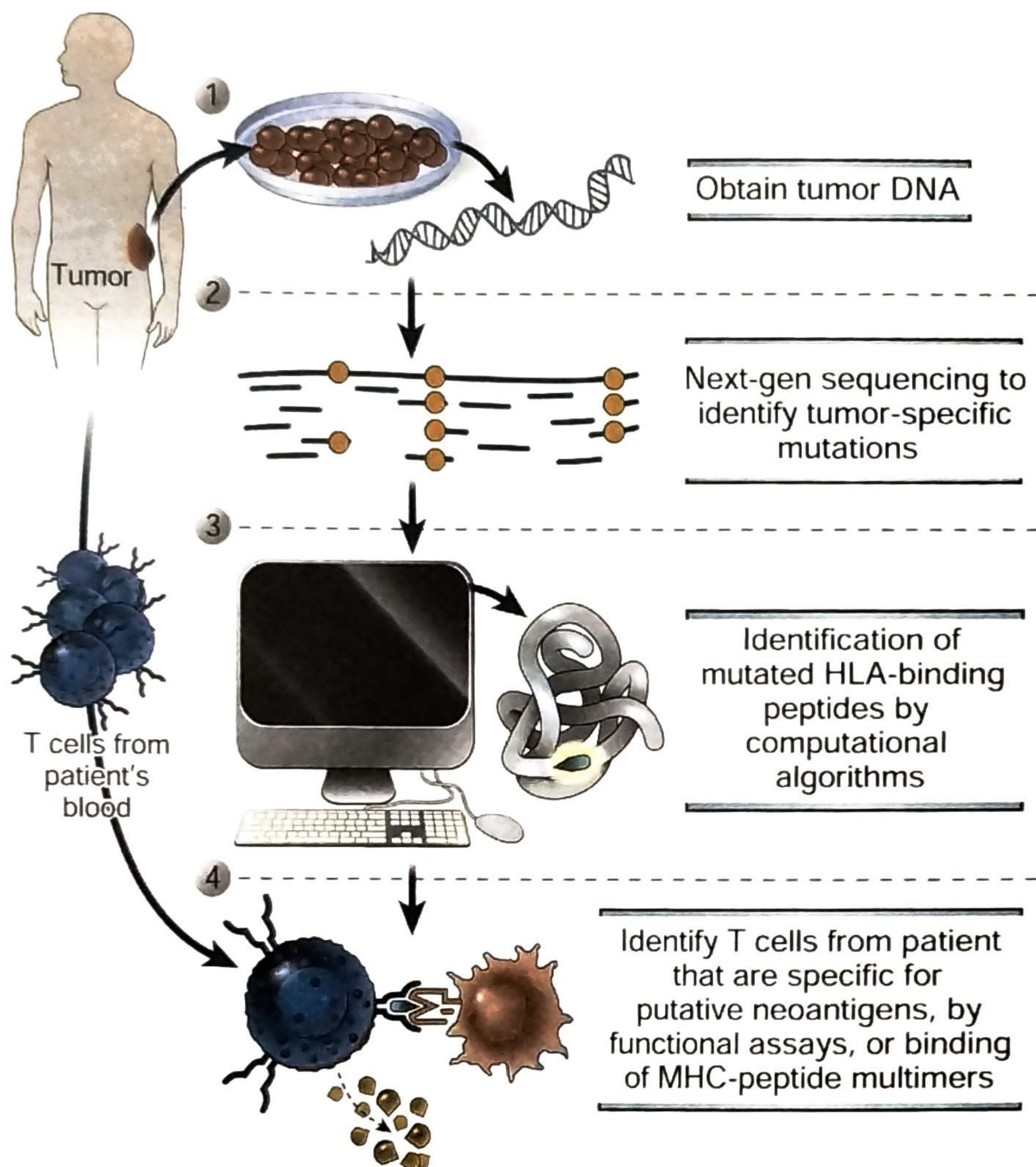
یک هدف مهم انکولوژیست‌ها و ایمونولوژیست‌های سرطان شناسایی ویژگی‌های بافتی یا ژنتیکی تومورها یا بیومارکرهای در گردشی است که بتوانند پیش‌بینی کنند کدام بیمار بهترین پاسخ را به کدام درمان بلوکه کنندهٔ نقاط کنترلی می‌دهد. ماهیت ارتشاح سلولی اطراف تومور، پاسخ به بلوکه کردن نقاط کنترلی را پیش‌بینی می‌کند. به طور کلی، سلول‌های T مجری فراوان، حتی اگر فنوتیپ سلول‌های ناکارآمد (یا فرسوده) را داشته باشند، یک پاسخ خوب را پیش‌بینی می‌کند، در حالی که ارتشاحات سلولی کم یا حضور Tregهای فراوان، پیش‌بینی کننده پاسخ‌های ضعیف می‌باشد. در آینده ممکن است سنجش سلول‌های T بروز دهنده پذیرنده‌های آنتی‌ژنی (TCR) اختصاصی نئوآنتی‌ژن‌ها، با آنالیز فراوانی نئوآنتی‌ژن ترکیب شود تا ارزش پیش‌بینی کنندهٔ بیشتری داشته باشد. حضور سلول‌های B در ارتشاح توموری نیز با پاسخ‌های خوب به بلوکه کردن نقاط کنترلی ارتباط دارد. مشخص نشده است که این به دلیل مشارکت سلول‌های B و آنتی‌بادی‌ها در ایمنی ضد توموری می‌باشد یا حضور سلول‌های B نشان‌دهندهٔ یک پاسخ ایمنی قوی علیه تومور می‌باشد.

به منظور افزایش درصد بیمارانی که به بلوکه کردن نقاط کنترلی پاسخ می‌دهند، انکولوژیست‌ها در حال آزمودن تأثیر بلوکه کردن دیگر مولکول‌های مهاری سلول T شامل LAG3، TIGIT و TIM3 به تنهایی یا در ترکیب با anti-PD-1 یا anti-CTLA-4 هستند. دیگر رویکردها شامل ترکیب بلوکه کردن نقاط کنترلی با پروتکل‌های مرسوم‌تر پرتودهی یا شیمی‌درمانی یا ترکیب بلوکه کردن نقاط کنترلی با واکسن‌های توموری (در ادامه بحث می‌شود)، مهارکننده‌های کیناز که مسیرهای تومورزا (oncogenic) را در تومورها مهار می‌کنند، یا آنتی‌بادی‌های تحریک کننده (آگونیستی) که برای پذیرنده‌های فعال‌کنندهٔ سطح سلول‌های T اختصاصی هستند، می‌باشند.

واکسیناسیون با آنتی‌ژن‌های توموری

اکسیناسیون افراد مبتلا به تومور با آنتی‌ژن‌های توموری باعث افزایش پاسخ‌های ایمنی در برابر تومور می‌شود. تلاشهای اولیه برای تقویت پاسخ‌های ایمنی در برابر تومورها با استفاده از تحریک غیراختصاصی سیستم ایمنی صورت گرفته است. اخیراً واکسن‌های حاوی سلول‌های توموری کشته‌شده، آنتی‌ژن‌های توموری نوترکیب یا DCهای مجاور شده با آنتی‌ژن‌های توموری، در مدل‌های حیوانی و در کارآزمایی‌های بالینی با بیماران مبتلا به سرطان ارزیابی شده‌اند.

شناسایی پپتیدهایی که توسط CTLهای اختصاصی تومور مورد شناسایی قرار می‌گیرند و شناسایی ژن‌های موتاسیون یافتهٔ کدکنندهٔ آنتی‌ژن‌های اختصاصی تومور که توسط CTLها شناسایی می‌شوند، کاندیداهای آنتی‌ژنی بسیاری را برای گنجاندن در واکسن‌های توموری مطرح کرده است. امروزه تکنولوژی‌های جدید تعیین توالی DNA به طور گسترده‌ای برای مشخص کردن سریع همهٔ موتاسیون‌های موجود در توالی‌های DNA کد کنندهٔ پروتئین (exomes) از ژنوم سلول سرطانی به کار می‌روند. الگوریتم‌های پیش‌بینی کننده به این اطلاعات اعمال می‌شوند تا پپتیدهای موتاسیون یافته‌ای که با احتمال بیشتری به آلل‌های MHC از هر بیمار متصل می‌شوند، شناسایی گردد. امروزه این پیشرفت‌های تکنیکی امکان تشخیص دقیق نئوآنتی‌ژن‌های اختصاصی تومور را در تومورهای فردی فراهم آورده است، و این محرک تلاش‌ها برای توسعه واکسن‌های توموری شخصی (personalized tumor

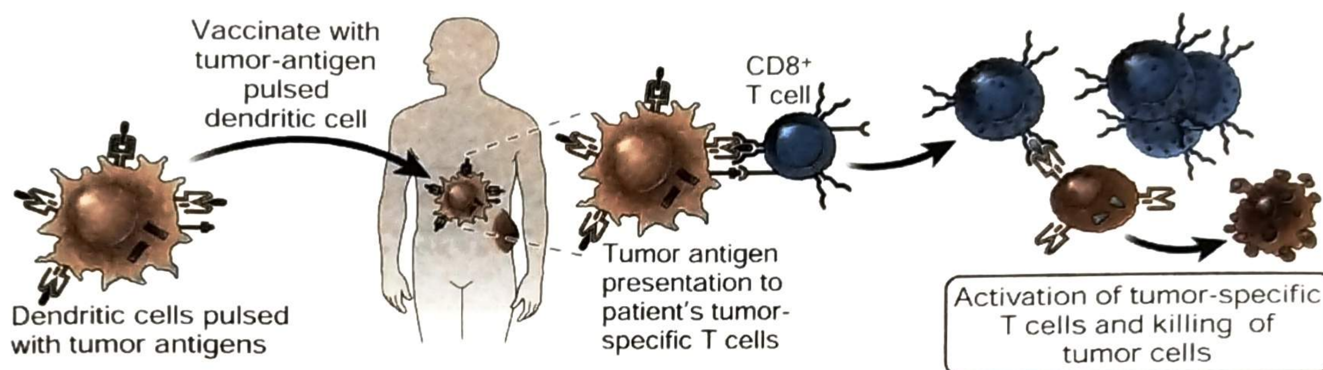


شکل ۱۳-۱۸. شناسایی نئوآنتی‌ژن‌های توموری که پاسخ‌های سلول T را تحریک می‌کنند. DNA توموری تخلیص می‌شود (۱)، و توالی‌یابی اگزوم، موتاسیون‌های تصادفی در ژنوم سلول‌های سرطانی را شناسایی می‌کند (۲). سپس به منظور تعیین این که کدام موتاسیون‌ها در توالی‌های آمینواسیدی رخ می‌دهد که پپتیدهای متصل شونده به آلل‌های مجموعهٔ سازگاری نسجی (MHC) در آن بیمار را کد می‌کند، از یک الگوریتم کامپیوتری استفاده می‌شود (۳). صحت پپتیدهای نئوآنتی‌ژنیک احتمالی از طریق ارزیابی پاسخ سلول T بیمار به این پپتیدها در in vitro یا از طریق آزمودن اینکه آیا کمپلکس‌های مولتی‌مریک پپتید- MHC می‌توانند به سلول‌های T متصل شوند یا خیر، بررسی می‌شود (۴). این روش برای تولید واکسن‌های توموری شخصی شده (personalized) استفاده شده است. gen, generation; HLA, human leukocyte antigen

(vaccines) بوده است **(شکل ۱۳-۱۸)**.

استراتژی‌های واکسیناسیون تومور، ادجوان‌ها و روش‌های تحویل (delivery methods) متنوعی را به کار می‌گیرند.

- مولکول‌های پیش‌التهابی برای افزایش تعداد DCهای فعال شده در محل واکسیناسیون مورد استفاده قرار می‌گیرند. این ادجوان‌ها شامل لیگاندهای TLR، مثل CpG DNA و تقلید کنندگان RNA دورشته‌ای (dsRNA) و سایتوکاین‌هایی نظیر GM-CSF و IL-12 می‌باشند.



شکل ۱۴-۱۸. واکسن‌های سلول دندریتیک. سلول‌های دندریتیک (DCs)، که در in vitro از مونوسیت‌های خون گرفته شده از یک بیمار مبتلا به تومور تولید می‌شوند، با آنتی‌ژن‌های توموری مشخص پالس شده و به بیمار تزریق می‌شوند، جایی که آنها آنتی‌ژن را به سلول‌های T اختصاصی برای آن آنتی‌ژن عرضه و پاسخ ایمنی اختصاصی تومور را تقویت می‌کنند. در سایر روش‌ها، یک ژن کد کننده آنتی‌ژن توموری، و همچنین گاهی اوقات یک سایتوکاین تقویت کنندهٔ پاسخ‌های ایمنی به داخل DCها انتقال داده می‌شود (transfect)، و این سلول‌ها به عنوان واکسن استفاده می‌شوند.

- آنتی‌ژن‌های توموری به فرم واکسن‌های سلول دندریتیک تحویل داده می‌شوند (**شکل ۱۴-۱۸**). در این رویکرد DCهای تخلیص شده از بیمار، با آنتی‌ژن‌های توموری مجاور (انکوبه) می‌شوند و سپس مجدداً به بیمار تزریق می‌گردند. امروزه یک واکسن مبتنی بر DC، (DC-based vaccine) جهت درمان سرطان پیشرفته پروستات تأیید شده است، اما مؤثر بودن آن در اکثر بیماران ثابت نشده است. چالش‌های تکنیکی واکسن‌های DC این موارد هستند که سلول‌ها باید از هر بیمار گرفته شوند و آنها به تکثیر در کشت سلول نیاز دارند که استاندارد کردن آن مشکل است.
- واکسن‌های DNA و وکتورهای ویروسی کد کننده آنتی‌ژن‌های توموری در حال ارزیابی در کارآزمایی‌های بالینی هستند. اینها احتمالاً بهترین روش جهت القای پاسخ‌های CTL می‌باشند، زیرا آنتی‌ژن‌های کد شده در سیتوزول سلول‌ها نظیر DCها ساخته شده و به طور مؤثری وارد مسیر عرضه آنتی‌ژن با MHC کلاس I می‌شوند.

به طور کلی، نتایج کارآزمایی‌ها با انواع متعدد واکسن‌های توموری یکسان نبوده و به طور کلی خیلی موفقیت‌آمیز نبوده‌اند. برخلاف بسیاری از واکسن‌های استاندارد علیه میکروب‌ها که به طور پیشگیرانه مانع ایجاد عفونت‌ها می‌شوند، واکسن‌های توموری به عنوان درمان‌هایی استفاده می‌شوند که باید در متوقف کردن پیشرفت تومورهایی که از قبل ایجاد شده‌اند مؤثر واقع شوند. اغلب واکسن‌های تومور که تا به امروز بررسی شده‌اند، آنتی‌ژن‌هایی را هدف قرار داده‌اند که معمولاً در یک نوع تومور یکسان در بیماران مختلف مشترک می‌باشد، و این آنتی‌ژن‌ها معمولاً آنتی‌ژن‌های تمایزی هستند که بر سطح سلول‌های طبیعی بافتی که سرطان از آن منشأ می‌گیرد نیز بیان می‌شوند. واکسن‌هایی که از چنین آنتی‌ژن‌هایی استفاده می‌کنند، به طور کلی موفق نبوده‌اند، احتمالاً به دلیل این که آنتی‌ژن‌های موجود در سلول‌های طبیعی، تحمل القا می‌کنند که به منظور ایجاد ایمنی مؤثر ضد توموری باید بر آن غلبه شود.

گسترش تومورهای القاءشده توسط ویروسها را می‌توان با واکسیناسیون پیش‌گیری کننده با آنتی‌ژن‌های ویروسی یا ویروسهای زندهٔ ضعیف‌شده کاهش داد. همان‌طور که پیشتر اشاره شد، واکسن‌های HPV، بروز ضایعات پیش‌بدخیمی و سرطانی ایجاد شده توسط HPV در سرویکس را کاهش می‌دهد. این رویکرد به طور گسترده‌ای در کاهش بروز تومورهای بدخیم خونی ناشی از ویروس لوسمی (feline leukemia) در گربه‌ها و در پیشگیری از لنفوم ایجاد شده توسط ویروس هرپس در جوجه‌ها که بیماری مارک

(Marek's disease) نامیده می‌شود، موفقیت‌آمیز بوده است.

رویکردهای دیگر برای تحریک ایمنی ضد تومور

چندین رویکرد اضافی با موفقیت‌های متفاوت، برای تقویت ایمنی میزبان علیه تومورها استفاده شده است.

درمان با استفاده از سایتوکاین‌ها

بیماران سرطانی می‌توانند با سایتوکاین‌های محرک تکثیر و تمایز لنفوسیت‌های T و سلول‌های NK درمان شوند. این سایتوکاین‌ها می‌توانند موجب افزایش فعال‌شدن DCها و سلول‌های T اختصاصی تومور خصوصاً CTLهای $CD8^+$ شوند. بسیاری از سایتوکاین‌ها، دارای پتانسیل القای پاسخ‌های التهابی غیراختصاصی نیز می‌باشند که چنین پاسخ‌هایی هم می‌توانند فعالیت ضد توموری داشته باشند. بزرگ‌ترین تجربه بالینی، تجویز داخل وریدی IL-2 با دوز بالا می‌باشد، که پاسخ قابل اندازه‌گیری پس‌رفت تومور را در ۱۰٪ بیماران مبتلا به ملانومای پیشرفته و کارسینوم سلول کلیوی القاء کرده است و اکنون به عنوان یک درمان تأیید شده در این سرطان‌ها مطرح می‌باشد. با این وجود، استفاده از IL-2 با دوز بالا، محدودیت دارد زیرا منجر به تولید مقادیر توکسیک سایتوکاین‌های پیش‌التهابی مانند TNF و IFN-γ می‌شود که می‌تواند بر اندوتلیال عروق و سایر سلول‌ها اثر نموده و منجر به سندرم نشت عروقی وخیم گردد.

IFN-α درمان تأیید شده‌ای برای سرطان‌های متعددی، شامل ملانومای بدخیم، لوسمی‌ها و لنفوماهای خاص، و سارکوم کاپوسی مرتبط با ایدز می‌باشد. مکانیسم‌های ضد نئوپلاستیک IFNα احتمالاً شامل مهار تکثیر سلول‌های تومور، افزایش فعالیت سایتوتوکسیک سلول‌های NK و افزایش بیان MHC کلاس I بر روی سلول‌های توموری می‌باشد، که آنها را به مرگ توسط CTLها مستعدتر می‌کند.

سایتوکاین‌های دیگر نظیر TNF و IFN-γ عوامل ضد توموری مؤثری در مدل‌های حیوانی هستند ولی به علت عوارض جانبی بسیار سمی، کاربرد آنها در بیماران محدود می‌باشد. فاکتورهای رشد خونساز نظیر GM-CSF و G-CSF در برنامه‌های درمان سرطان برای کوتاه کردن دوره‌های نوتروپنی و ترومبوسیتوپنی بعد از شیمی درمانی یا پیوند مغز استخوان اتولوگ به کار می‌روند.

ویروس‌های انکولیتیک (*oncolytic*)

ویروس‌های انکولیتیک، ویروس‌های تغییر ژنتیک یافته‌ای هستند که به طور انتخابی در سلول‌های سرطانی تکثیر شده و موجب مرگ به واسطهٔ لیز (lytic death) این سلول‌ها می‌شوند و با انجام این کار منجر به ایجاد پاسخ‌های CTL اختصاصی برای آنتی‌ژن‌های توموری که آزاد شده‌اند، می‌گردند. اولین ویروس انکولیتیک که برای استفاده در بالین تأیید شد talimogene laherparepvec (TVEC) برای درمان ملانومای متاستاتیک می‌باشد. TVEC یک ویروس هرپس سیمپلکس (herpes simplex) می‌باشد، که به منظور افزایش لیز سلولی القاءشده توسط ویروس و کاهش عفونت مزمن اعصاب، ژن‌هایی در آن حذف شده‌اند. به علاوه، ژن کدکنندهٔ مهارکنندهٔ TAP حذف شده است، بنابراین مسیر عرضهٔ آنتی‌ژن MHC کلاس I در سلول‌های آلوده افزایش می‌یابد، و یک ژن کدکنندهٔ GM-CSF اضافه شده است که تجمع DC در ریزمحیط توموری را افزایش می‌دهد. TVEC مستقیماً درون محل‌های تومور توپر تزریق می‌شود اما پاسخ‌های CTL ضد توموری را حتی در محل‌های دور از محل تزریق افزایش می‌دهد، که گواه آن است که ویروس انکولیتیک، ایمنی ضد توموری سیستمیک ایجاد می‌کند. کارآزمایی‌های بالینی به منظور ارزیابی اثربخشی TVEC بر روی انواع دیگر تومور در حال انجام هستند، و سایر ویروس‌های انکولیتیک در حال توسعه هستند.

محرک‌های التهابی غیراختصاصی

پاسخ‌های ایمنی در برابر تومورها را می‌توان با تجویز موضعی مواد التهابی یا با درمان سیستمیک توسط فعال‌کننده‌های پلی‌کلونال لنفوسیت‌ها تحریک نمود. یکی از قدیمی‌ترین نمونه‌های ایمونوتراپی تومور توسط William Coley پزشک قرن نوزدهم انجام شده است، کسی که بیماران سرطانی خود را با عصاره‌های باکتری‌های مرده، به اصطلاح "Coley's toxin" درمان می‌کرد. این روش می‌توانست به طور متناوب موفق باشد که دلیل آن القای پاسخ‌های ذاتی قوی بود که منجر به تولید TNF و دیگر

سایتوکاین‌هایی می‌شد که التهاب حادی را ایجاد می‌کرد و سلول‌های توموری را می‌کشت. سالهاست که از تحریک غیراختصاصی سیستم ایمنی بیماران مبتلا به تومور با تزریق مواد التهابی نظیر باسیل کشته شده کالمت ـ گرین (BCG) در نواحی رشد تومور استفاده شده است. مایکوباکتریوم‌های BCG ماکروفاژها را فعال می‌کنند و در نتیجه نابودی سلول‌های توموری توسط ماکروفاژها را افزایش می‌دهند. علاوه بر آن، باکتریها به عنوان ادجوان عمل می‌کنند و پاسخ‌های سلول T در برابر آنتی‌ژن‌های توموری را تحریک می‌نمایند. BCG اینتراوزیکولار هم اکنون جهت درمان سرطان مثانه استفاده می‌شود. درمان‌های سایتوکاینی که قبلاً بحث شد، روشی دیگر جهت افزایش پاسخ‌های ایمنی به شکل غیراختصاصی می‌باشند.

اثر پیوند علیه لوسمی

در بیماران مبتلا به لوسمی که توسط پیوند سلول‌های بنیادی خونساز (HSC) آلوژن درمان می‌شوند، حضور سلول‌های T و سلول‌های NK در مادهٔ حاوی HSC (HSC inoculum)، می‌توانند در از بین بردن تومور مشارکت کنند. این اثر پیوند علیه لوسمی به واسطه سلول‌های T، علیه مولکول‌های موجود بر سطح سلول‌های خونساز میزبان نظیر سلول‌های لوسمیک که توسط سلول‌های T تجویز شده به عنوان بیگانه شناسایی می‌شوند، عمل می‌کند. سلول‌های NK دهنده به سلول‌های توموری پاسخ می‌دهند زیرا تومورها می‌توانند میزان کمی از مولکول‌های MHC کلاس I را بارز کنند، یا آنها آلل‌های MHC کلاس Iای را بیان می‌کنند که توسط سلول‌های NK دهنده شناسایی نمی‌شوند. به یاد بیاورید که به طور طبیعی شناسایی MHC کلاس I خودی، مهارکننده فعال‌شدن سلول‌های NK می‌باشد (فصل ۴ را ببینید). چالش موجود در کاربرد این درمان برای بهبود پی‌آمد بالینی، کاهش دادن بیماری خطرناک پیوند علیه میزبان است که به وسیله سلول‌های T دهنده مشابهی، ایجاد می‌شود (فصل ۱۷ را ببینید).

پیشرفت‌های قابل توجه اخیر در ایمونوتراپی سرطان این امید را می‌دهد که مراقبت از بیماران با این بیماری‌های وحشتناک به طور چشمگیری تغییر کند. موفقیت بلوکه کردن نقاط کنترلی برای بسیاری از تومورهای توپر و تزریق سلول CAR-T برای بدخیمی‌های هماتولوژیک، رشتهٔ ایمونولوژی تومور را احیا کرده است. اگرچه محدودیت‌ها و مشکلات وجود دارند، با تلاش‌های فراوانی که در این رشته می‌شود، احتمالاً پیشرفت‌های آتی با سرعت اتفاق خواهند افتاد.

خلاصه

- تومورها آنتی‌ژن‌هایی را بروز می‌دهند که به وسیلهٔ سیستم ایمنی مورد شناسایی قرار می‌گیرند، ولی اکثر تومورها پاسخ‌های سیستم ایمنی را سرکوب می‌کنند یا خاصیت ایمنی‌زایی ضعیفی دارند و پاسخ‌های ایمنی اغلب در جلوگیری از رشد تومورها شکست می‌خورند. با این وجود سیستم ایمنی را می‌توان به منظور درمان تحریک کرد تا به طور مؤثری تومورها را از بین ببرد.
- آنتی‌ژن‌های توموری که به وسیلهٔ لنفوسیت‌های T سایتوتوکسیک (CTLs) مورد شناسایی قرار می‌گیرند، محرکهای اصلی و نیز اهداف اصلی ایمنی بر علیه تومورها هستند. مهم‌ترین آنتی‌ژن‌های توموری، نئوآنتی‌ژن‌های اختصاصی تومور هستند که توسط موتاسیون‌های تصادفی در پروتئین‌های سلولی ایجاد می‌شوند، به طوری که می‌توانند به پپتیدهای موتاسیون یافتهٔ متصل به کمپلکس سازگاری نسجی (MHC) پردازش شوند. اما سایر آنتی‌ژن‌های توموری شناخته شده در تحریک سلول‌های T میزبان شامل محصولات انکوژن‌های موتاسیون یافته، پروتئین‌های طبیعی که بروز آنها در تومورها تنظیم نشده یا افزایش یافته است، و آنتی‌ژن‌های ویروس‌های سرطانزا می‌باشند.
- آنتی‌بادی‌هایی که برای آنتی‌ژن‌های سلول‌های توموری ویژگی دارند، برای تشخیص به کار برده می‌شوند و این آنتی‌ژن‌ها اهداف بالقوه‌ای برای درمان با آنتی‌بادی‌ها هستند. این آنتی‌ژن‌ها عبارتند از: آنتی‌ژن‌های انکوفتال که در حالت طبیعی در دورهٔ جنینی یافت می‌شوند و بروز آنها در برخی از تومورها از کنترل خارج می‌شود، گلیکوپروتئین‌ها و گلیکولیپیدهای سطحی تغییر یافته، و مولکول‌هایی که در حالت طبیعی بر سطح

سلول‌های منشاء تومور یافت می‌شوند و در نتیجه آنتی‌ژن‌های تمایزی انواع سلولی خاصی به شمار می‌روند.

- پاسخ‌های ایمنی که توانایی کشتن سلول‌های توموری را دارند؛ به واسطه CTLها، سلول‌های کشندهٔ طبیعی (NK) و ماکروفاژها که احتمالاً توسط سلول‌های T یاریگر اختصاصی آنتی‌ژن توموری فعال شده‌اند، میانجی‌گری می‌شوند. از میان این مکانیسم‌های اجرایی ایمنی نقش CTLها در محافظت افراد در برابر تومورها، به خوبی شناخته شده است.
- تومورها با مکانیسم‌های متعددی از پاسخ‌های ایمنی فرار می‌کنند که شامل کاهش میزان بروز مولکول‌های MHC، رشد انتخابی بیشتر سلول‌هایی که آنتی‌ژن‌های توموری را بروز نمی‌دهند، تولید مواد محلول سرکوبگر ایمنی و درگیر کردن پذیرنده‌های مهاری روی لنفوسیت‌ها توسط بیان لیگاندهای آنها بر روی سلول‌های توموری و القای سلول‌های T تنظیمی می‌باشند. ماکروفاژهای همراه تومور و سلول‌های سرکوبگر با منشأ میلوئید در اکثر تومورهای توپر یافت می‌شوند و قادر به سرکوب ایمنی ضد تومور هستند.
- ایمونوتراپی تومورها شامل رویکردهایی می‌شود که پاسخ‌های ایمنی فعال علیه تومورها یا تأمین عوامل مجری ایمنی اختصاصی تومور را، به منظور فراهم‌کردن ایمنی غیرفعال برای بیماران، افزایش می‌دهند. ایمنی ضد تومور می‌تواند از طریق بلوکه کردن مکانیسم‌های تنظیمی ایمنی نیز افزایش یابد. همچنین برای تحریک فعال پاسخ‌های ایمنی می‌توان از روش‌های واکسیناسیون با سلول‌ها یا آنتی‌ژن‌های توموری و تجویز سیستمیک سایتوکاین‌ها که باعث تحریک پاسخ‌های ایمنی می‌شوند، استفاده کرد.
- آنتی‌بادی‌های ضد تومور به طور گسترده‌ای در ایمونوتراپی تومور استفاده می‌شوند. آنتی‌بادی‌ها به مولکول‌هایی بر سطح سلول‌های توموری متصل می‌شوند و مکانیسم‌های اجرایی شامل کمپلمان، سلول‌های NK و فاگوسیت‌ها را برای کشتن تومورها به کار می‌گیرند یا این که آنتی‌بادی‌ها به پذیرنده‌های فاکتور رشد متصل می‌شوند که انتقال سیگنال مورد نیاز برای حفظ رشد سلول توموری را بلوکه می‌کنند. آنتی‌بادی‌های اختصاصی آنتی‌ژن توموری، با توکسین‌های شیمی درمانی با رادیوایزوتوپ‌ها نیز کونژوگه شده‌اند، تا این عوامل را به طور ویژه به تومورها برسانند. برخی آنتی‌بادیهای دو اختصاصیتی مهندسی ژنتیک شده به طور همزمان به آنتی‌ژن‌های توموری و پذیرنده‌های فعال‌سازی سطح سلول‌های T متصل می‌شوند.
- درمان با سلول CAR-T یک نوع درمان سرطان می‌باشد که در آن سلول‌های T یک بیمار در ex vivo به منظور بیان یک پذیرندهٔ آنتی‌ژنی هیبرید (پذیرندهٔ آنتی‌ژنی کایمریک [CAR]) به گونه‌ای مهندسی می‌شوند که از طریق دومین‌های متغیر (V) آنتی‌بادی یک آنتی‌ژن توموری را شناسایی کنند و از طریق موتیف‌های سیتوپلاسمی پذیرندهٔ سلول T و پذیرندهٔ کمک تحریکی، انتقال سیگنال را انجام دهند. سلول‌های CAR-T، سپس به بیمار مبتلا به سرطان بازگردانده می‌شوند، جایی که آنها توسط آنتی‌ژن‌های توموری فعال می‌شوند و سلول‌های توموری را از بین می‌برند. درمان با سلول CAR-T در درمان برخی تومورهای خونساز مؤثر بوده است.
- بلوکه کردن نقاط کنترلی ایمنی، یک روش ایمونوتراپی تومور می‌باشد که در آن آنتی‌بادی‌های با عملکرد بلوکه کنندگی علیه پذیرنده‌های مهاری سطح سلول‌های T یا لیگاندهای آنها شامل PD-1 (پروتئین مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده- ۱)، PD-L1 (لیگاند PD-1) و CTLA4 (آنتی‌ژن لنفوسیت T سایتوتوکسیک ۴) و به منظور حذف توقف فعال‌سازی لنفوسیت‌ها تجویز می‌شوند و بنابراین موجب پیشبرد ایمنی ضد توموری توسط سلول‌های T میزبان که اختصاصی آنتی‌ژن‌های توموری هستند و قبل از این مهار شده بودند، می‌شوند. بلوکه کردن نقاط کنترلی به طور گسترده‌ای برای درمان انواع زیادی از سرطان‌ها تأیید شده است.

SELECTED READINGS

*Indicates publications of historical interest, generally reporting the discovery of a phenomenon or process that was later shown to be of fundamental importance in the immune system. Many (but not all) of these discoveries led to Nobel Prizes for the discoverer(s). The nature of the discovery is summarized briefly in each reference.

Immune Responses to Tumors

General

Burnet FM. The concept of immunological surveillance. *Progr Exp Tumor Res.* 1970;13:1–27.

Egen JG, Ouyang W, Wu LC. Human anti-tumor immunity: insights from immunotherapy clinical trials. *Immunity.* 2020;l52:36–54.

Tumor Antigens

Schumacher TL, Hacohen N. Neoantigens encoded in the cancer genome. *Curr Opin Immunol.* 2016;41:98–103.

Ward JP, Gubin MM, Schreiber RD. The role of neoantigens in naturally occurring and therapeutically induced immune responses to cancer. *Adv Immunol.* 2016;130:25–74.

Effector Mechanisms

Ahrends T, Borst J. The opposing roles of CD4(+) T cells in antitumour immunity. *Immunology.* 2018;154:582–592.

Borst J, Ahrends T, Babala N, et al. CD4(+) T cell help in cancer immunology and immunotherapy. *Nat Rev Immunol.* 2018;18:635–647.

Chiossone L, Dumas PY, Vienne M, Vivier E. Natural killer cells and other innate lymphoid cells in cancer. *Nat Rev Immunol.* 2018;18:671–688.

DeNardo DG, Ruffell B. Macrophages as regulators of tumour immunity and immunotherapy. *Nat Rev Immunol.* 2019;19:369–382.

Noy R, Pollard JW. Tumor-associated macrophages: from mechanisms to therapy. *Immunity.* 2014;41:49–61.

Sharonov GV, Serebrovskaya EO, Yuzhakova DV, et al. B cells, plasma cells and antibody repertoires in the tumour microenvironment. *Nat Rev Immunol.* 2020;20:294–307.

Tumor Evasion of Immune Responses

Chen DS, Mellman I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point. *Nature.* 2017;541:321–330.

Dysthe M, Parihar R. Myeloid-derived suppressor cells in the tumor microenvironment. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1224:117–140.

Jayakumar A, Bothwell ALM. Functional diversity of myeloid-derived suppressor cells: the multitasking hydra of cancer. *J Immunol.* 2019;203:1095–1103.

O'Donnell JS, Teng MWL, Smyth MJ. Cancer immunoediting and resistance to T cell-based immunotherapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2019;16:151–167.

Ruffell B, Coussens LM. Macrophages and therapeutic resistance in cancer. *Cancer Cell.* 2015;27:462–472.

Tumor Immunotherapy

General

Demaria O, Cornen S, Daeron M, et al. Harnessing innate immunity in cancer therapy. *Nature.* 2019;574:45–56.

Hegde PS, Chen DS. Top 10 challenges in cancer immunotherapy. *Immunity.* 2020;52:17–35.

Waldmann AD, Fritz JM, Lenardo MJ. A guide to cancer immunotherapy: from T cell basic science to clinical practice. *Nat Rev Immunol.* 2020;May 20:1–18.

Immune Checkpoint Blockade

Fritz JM, Lenardo MJ. Development of immune checkpoint therapy for cancer. *J Exp Med.* 2019;216:1244–1254.

Kalbasi A, Ribas A. Tumor-intrinsic resistance to immune checkpoint blockade. *Nat Rev Immunol.* 2020;20:25–39.

Keenan TE, Burke KP, Van Allen EM. Genomic correlates of response to immune checkpoint blockade. *Nat Med.* 2019;25:389–402.

*Leach DR, Krummel MF, Allison JP. Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade. *Science.* 1996;271:1734–1736. *(The first demostration in mice that immune checkpoint blockade can enhance antitumor T cell responses, which led to clinical trials and approval of anti-CTLA-4 treatment for cancer patients. James Allison was awarded the 2018 Nobel Prize [see* https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2018/allison/lecture) and Freeman GJ, Long AJ, Iwai Y, et al. Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation. *J Exp Med.* 2000;192:1027–1034. *(Honjo received the Nobel Prize for the discovery of PD-1 as an inhibitory receptor of T cells and the use of PD-1 blockade in cancer immunotherapy. See* https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2018/honjo/lecture.)

Patel SA, Minn AJ. Combination cancer therapy with immune checkpoint blockade: mechanisms and strategies. *Immunity.* 2018;48:417–433.

Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. *N Engl J Med.* 2018;378:158–168.

Ribas A. Releasing the brakes on cancer immunotherapy. *N Engl J Med.* 2015;373:1490–1492.

Wolchok J. Putting the immunologic brakes on cancer. *Cell.* 2018;175:1452–1454.

Adoptive T Cell Therapy

Brightman SE, Naradikian MS, Miller AM, Schoenberger SP. Harnessing neoantigen specific CD4 T cells for cancer immunotherapy. *J Leukocyte Biol.* 2020;107:625–633.

Brown CE, Mackall CL. CAR T cell therapy: inroads to response and resistance. *Nat Rev Immunol.* 2019;19:73–74.

June CH, O'Connor RS, Kawalekar OU, et al. CAR-T cell immunotherapy for human cancer. *Science.* 2018;359:1361–1365.

June CH, Sadelain M. Chimeric antigen receptor therapy. *N Engl J Med.* 2018;379:64–73.

Majzner RG, Mackall CL. Clinical lessons learned from the first leg of the CAR T cell journey. *Nat Med.* 2019;25:1341–1355.

Singh AK, McGuirk JP. CAR T cells: continuation in a revolution of immunotherapy. *Lancet Oncol.* 2020;21:e168–e178.

Stroncek DF, Reddy O, Highfill S, Panch SR. Advances in T-cell immunotherapies. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2019;33:825–837.

Yamamoto TN, Kishton RJ, Restifo NP. Developing neoantigen-targeted T cell-based treatments for solid tumors. *Nat Med.* 2019;25:1488–1499.

Vaccines and Oncolytic Viruses

Bommareddy PK, Shettigar M, Kaufman HL. Integrating oncolytic viruses in combination cancer immunotherapy. *Nat Rev Immunol.* 2018;18:498–513.

Finn OJ. The dawn of vaccines for cancer prevention. *Nat Rev Immunol.* 2018;18:183–194.

Sahin U, Tureci O. Personalized vaccines for cancer immunotherapy. *Science.* 2018;359:1355–1360.

Vormehr M, Tureci O, Sahin U. Harnessing tumor mutations for truly individualized cancer vaccines. *Annu Rev Med.* 2019;70:395–407.

Wculek SK, Cueto FJ, Mujal AM, et al. Dendritic cells in cancer immunology and immunotherapy. *Nat Rev Immunol.* 2020;20:7–24.

Antibodies

Thomas A, Teicher BA, Hassan R. Antibody-drug conjugates for cancer therapy. *Lancet Oncol.* 2016;17:e254–e262.

Trabolsi A, Arumov A, Schatz JH. T cell-activating bispecific antibodies in cancer therapy. *J Immunol.* 2019;203:585–592.

فصل ۱۹

اختلالات ازدیاد حساسیت

سیستم ایمنی نقش مهمی در دفاع میزبان علیه عفونت‌های میکروبی دارد، اما پاسخ‌های ایمنی قادر به ایجاد آسیب بافتی و بیماری نیز هستند. بیماری‌های ناشی از پاسخ‌های ایمنی را **بیماری‌های ازدیاد حساسیت** (hypersensitivity diseases) می‌نامند. این اصطلاح از تعریف بالینی ایمنی که به عنوان «حساسیت» یاد می‌شود، سرچشمه می‌گیرد و براساس این مشاهده بوده است که هر فردی در معرض یک آنتی‌ژن قرار گرفته باشد در برخوردهای بعدی با همان آنتی‌ژن واکنش مشخصی ایجاد می‌کند یا نسبت به آن «حساس» می‌شود. بنابراین واکنش‌های پاتولوژیک، آسیب‌زا و بیش از حد، ازدیاد حساسیت نامیده می‌شوند. به طور طبیعی، پاسخ ایمنی، ارگانیسم‌های عفونی را بدون آسیب جدی به بافت‌های میزبان حذف می‌کند. ولی گاهی این پاسخ‌ها به میزان کافی کنترل نمی‌شوند، یا به صورت نامناسب به سمت بافت‌های میزبان هدف‌گیری می‌شوند یا توسط میکروارگانیسم‌های همزیست (commensal) یا آنتی‌ژن‌های محیطی که معمولاً بی‌ضرر هستند، ایجاد می‌شوند. در این موارد پاسخی که در حالت طبیعی سودمند است، سبب بیماری می‌شود.

در این فصل، پاتوژنز انواع مختلف واکنش‌های ازدیاد حساسیت را با تأکید بر مکانیسم‌های اجرایی دخیل در آسیب بافتی شرح خواهیم داد. با توجه مختصری به درمان بیماری‌های ایمونولوژیک و مثال‌هایی از بیماری‌هایی که اصول مهم را نشان می‌دهند، بحث را خاتمه می‌دهیم.

علل بیماری‌های ازدیاد حساسیت

واکنش‌های ازدیاد حساسیت ممکن است علیه انواع مختلفی از آنتی‌ژن‌ها اختصاصی باشد.

- ***واکنش‌های علیه آنتی‌ژن‌های خودی: خودایمنی.*** شکست مکانیسم‌های طبیعی تحمل به خود منجر به واکنش‌های سلول B و T علیه سلول‌ها و بافت‌های خودی می‌شود که **خودایمنی** نام دارد (فصل ۱۵ را ببینید) و این بیماری‌های ایجاد شده در اثر این واکنش‌ها به عنوان **بیماری‌های خودایمن** نامیده می‌شوند. تخمین زده می‌شود که حداقل ۵ درصد از جمعیت کشورهای با درآمد بالا به بیماری‌های خودایمن مبتلا هستند و بروز این اختلالات در حال افزایش است. بسیاری از این بیماری‌ها در خانم‌ها، بیش از آقایان دیده می‌شوند. مکانیسم‌های اساسی این سوءگیری جنسیتی هنوز مبهم است. بیماری‌های خودایمن، مزمن و ناتوان‌کننده هستند و بار اقتصادی و پزشکی بالایی دارند. اگرچه این اختلالات در گذشته نسبت به درمان مقاوم بودند، اما از دهه ۱۹۹۰ بسیاری از رویکردهای مؤثر جدید براساس پیشرفت‌های علمی در ایمنی‌شناسی به وجود آمدند. مکانیسم‌های خودایمنی در فصل ۱۵ مورد بحث قرار گرفتند. در این فصل ما به بیماری‌های خودایمن مختلف اشاره می‌کنیم تا نشان دهیم چگونه خودایمنی می‌تواند بیماری ایجاد کند.
- ***واکنش‌ها علیه میکروب‌ها.*** پاسخ‌های ایمنی بر ضد آنتی‌ژن‌های میکروبی در صورت بیش از حد بودن واکنش‌ها، و یا اگر میکروب‌ها به طور غیرمعمول در برابر حذف‌شدن مقاوم باشند و از این رو عفونت‌ها پایدار باشند، احتمالاً بیماری ایجاد می‌کنند. پاسخ‌های مداوم سلول T بر ضد میکروب‌های پایدار ممکن است به التهاب و گاهی به تشکیل گرانولوما بیانجامند؛ که این علت آسیب بافتی در سل و برخی عفونت‌های مزمن دیگر است. اگر آنتی‌بادی‌ها بر علیه آنتی‌ژن‌های میکروبی تولید شوند، این آنتی‌بادی‌ها می‌توانند به آنتی‌ژن‌ها متصل گردند تا کمپلکس‌های ایمنی را ایجاد کنند که در بافت‌ها رسوب نموده و التهاب ایجاد می‌نمایند. به طور نادر، آنتی‌بادی‌ها یا سلول‌های T بر ضد یک میکروب می‌توانند با بافت میزبان واکنش متقاطع داده و باعث آسیب به بافت‌های میزبان شوند. در برخی بیماری‌های درگیرکننده دستگاه گوارش (به نام بیماری التهابی روده)، ممکن است پاسخ ایمنی بر ضد باکتری‌های کومنسال که به طور طبیعی در روده زندگی می‌کنند و ضرری ندارند، ایجاد شود. گاهی اوقات مکانیسم‌هایی که پاسخ ایمنی به کار می‌برد تا یک میکروب پاتوژن را ریشه‌کن نماید، نیاز به کشتن سلول‌های آلوده دارد و بنابراین موجب آسیب به بافت میزبان می‌شود. به عنوان مثال، در عفونت ویروسی هپاتیت B، ویروسی که سلول‌های کبدی را آلوده می‌سازد، سایتوپاتیک (آسیب‌رسان به سلول) نیست اما سیستم ایمنی آن را به عنوان بیگانه شناسایی می‌کند. لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک (CTLs) تلاش می‌کنند تا سلول‌های آلوده را حذف کنند و این پاسخ ایمنی طبیعی به سلول‌های کبدی آسیب می‌رساند. این نوع از واکنش ایمنی ازدیاد حساسیت محسوب نمی‌شود.
- ***واکنش‌ها علیه آنتی‌ژن‌های محیطی غیرمیکروبی.*** بسیاری از افراد سالم در برابر مواد محیطی شایع که معمولاً بی‌ضرر هستند، واکنش نشان نمی‌دهند، اما ۲۰٪ یا بیشتر جمعیت به صورت غیرطبیعی به یکی یا بیشتر از این مواد پاسخ می‌دهند. این افراد، آنتی‌بادی از نوع ایمونوگلبولین E (IgE) تولید می‌کنند که موجب بیماری‌های آلرژیک می‌شود (فصل ۲۰ را ببینید). برخی‌افراد به آنتی‌ژن‌های محیطی و مواد شیمیایی که با پوست در تماس هستند حساس می‌شوند و واکنش‌های سلول T را به وجود می‌آورند که منجر به التهاب باواسطهٔ سایتوکاین شده و حساسیت تماسی را ایجاد می‌کنند. واکنش‌های ایمونولوژیک ایدیوسینکراتیک (Idiosyncratic) بر علیه داروهای درمانی نیز یک مشکل بالینی مکرر می‌باشد.

در تمامی این وضعیت‌ها، مکانیسم‌های آسیب بافتی مشابه مکانیسم‌هایی هستند که به طور طبیعی پاتوژن‌های عفونی را حذف می‌کنند. این مکانیسم‌ها شامل پاسخ‌های ایمنی ذاتی و آداپتیو بوده که فاگوسیت‌ها، آنتی‌بادی‌ها، لنفوسیت‌های T، ماست‌سل‌ها، لنفوسیت‌های دیگر و

جدول ۱-۱۹. طبقه‌بندی بیماری‌های ازدیاد حساسیت

نوع ازدیاد حساسیت	مکانیسم‌های ایمنی پاتولوژیک	مکانیسم‌های آسیب بافتی و بیماری
ازدیاد حساسیت زودرس: نوع I	آنتی‌بادی IgE و سلول‌های Th2	ماست‌سل‌ها، ائوزینوفیل‌ها و واسطه‌های آنها (آمین‌های وازواکتیو، واسطه‌های لیپیدی، آنزیم‌های پروتئولیتیک، سایتوکاین‌ها)
با واسطهٔ آنتی‌بادی: نوع II	آنتی‌بادی‌های IgM، IgG بر ضد آنتی‌ژن‌های سطح سلول یا ماتریکس خارج سلولی	اپسونیزاسیون و فاگوسیتوز سلول‌ها فراخوانی باواسطهٔ کمپلمان و پذیرنده Fc و فعال‌سازی لکوسیت‌ها (نوتروفیل‌ها، ماکروفاژها) اختلالات در عملکرد سلولی برای مثال سیگنال‌رسانی پذیرنده هورمونی، مسدود شدن پذیرنده نوروترانسمیتر
با واسطهٔ کمپلکس ایمنی: نوع III	کمپلکس‌های ایمنی تشکیل شده از آنتی‌ژن‌های در گردش و آنتی‌بادی‌های IgM و IgG	رسوب در دیواره عروق خونی و بافت‌ها فراخوانی با واسطهٔ کمپلمان و پذیرنده Fc و فعال‌سازی لکوسیت‌ها
با واسطهٔ سلول T: نوع IV	۱. سلول‌های $TCD4^+$ (سلول‌های Th1 و Th17) ۲. سلول‌های $CTL\ CD8^+$	۱. التهاب و فعال‌شدن ماکروفاژ با واسطه سایتوکاین ۲. کشتن مستقیم سلول هدف، التهاب با واسطه سایتوکاین

واسطه‌های التهاب می‌باشند. اشکال در بیماری‌های ازدیاد حساسیت این است که پاسخ ایمنی به طور مناسب کنترل نمی‌شود و یا اینکه این پاسخ‌ها به سمت بافت‌های طبیعی هدف‌گیری می‌شوند. به دلیل این که حذف محرک برای این پاسخ‌های ایمنی غیرطبیعی، اغلب غیرممکن است (برای مثال آنتی‌ژن‌های خودی، میکروب‌های کومنسال و آنتی‌ژن‌های محیطی) و سیستم ایمنی حلقه‌های فیدبک مثبت متعددی (مکانیسم‌های تقویتی) دارد، هنگامی که پاسخ ایمنی پاتولوژیک شروع می‌شود، کنترل یا خاتمه آن مشکل است. بنابراین، این بیماری‌های ازدیاد حساسیت تمایل به مزمن‌شدن و پیشرفت دارند و جزء چالش‌های درمانی در طب بالینی محسوب می‌شوند.

در موارد بالینی، به طور کلی واژه ازدیاد حساسیت (hypersensitivity) جهت توصیف پاسخ‌های ایمنی آسیب‌رسان علیه آنتی‌ژن‌های بیگانه (مانند آنتی‌ژن‌های محیطی، داروها، میکروب‌ها) به کار برده می‌شود. با این وجود، ما در این مباحث تمامی علل واکنش‌های ایمنی آسیب‌رسان را در نظر می‌گیریم و بر مکانیسم‌های پاتوژنیک رایج بیشتر تأکید می‌کنیم.

مکانیسم‌ها و طبقه‌بندی واکنش‌های ازدیاد حساسیت

بیماری‌های ازدیاد حساسیت معمولاً بر طبق نوع پاسخ ایمنی و مکانیسم‌های اجرایی مسئول آسیب سلولی و بافتی طبقه‌بندی می‌شوند (جدول ۱-۱۹). این مکانیسم‌ها شامل مواردی هستند که برخی عمدتاً به آنتی‌بادی‌ها وابسته هستند و سایرین بیشتر به سلول‌های T وابسته هستند، اگرچه اغلب هر دو نوع ایمنی هومورال و سلولی به طور همزمان وجود داشته و در آسیب بافتی در بسیاری از بیماری‌های ازدیاد حساسیت شرکت می‌کنند.

- **ازدیاد حساسیت زودرس (ازدیاد حساسیت نوع I)** توسط آنتی‌بادی‌های IgE اختصاصی برای آنتی‌ژن‌های محیطی به وجود می‌آید و شایع‌ترین نوع بیماری ازدیاد حساسیت می‌باشد و به طور جداگانه در فصل ۲۰ مورد بحث قرار می‌گیرد. بیماری‌های ازدیاد حساسیت زودرس

به طور شایع آلرژی یا آتوپی نامیده می‌شوند و نمونه‌هایی از بیماری‌هایی هستند که با فعال‌شدن سلول‌های Th2 تولید کننده IL-4، IL-5 و IL-13 و تولید آنتی‌بادی‌های IgE ایجاد می‌شوند که ماست‌سل‌ها و ائوزینوفیل‌ها را تحریک کرده و التهاب را القا می‌کنند.

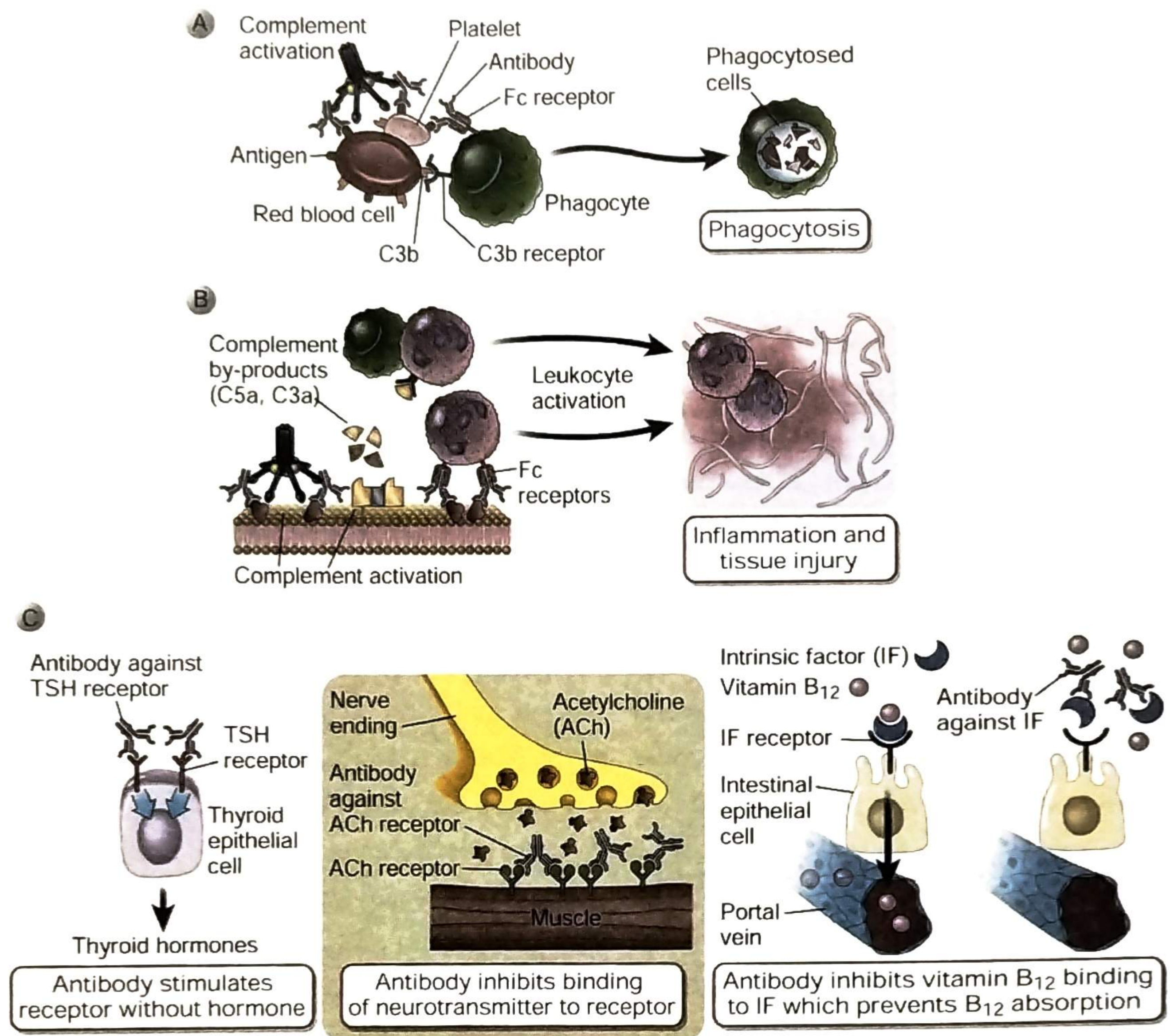
- **ازدیاد حساسیت با واسطه آنتی‌بادی (تیپ II)**. آنتی‌بادی‌های IgG و IgM اختصاصی آنتی‌ژن‌های سطحی سلول یا آنتی‌ژن‌های ماتریکس خارج سلولی می‌توانند به واسطهٔ فعال‌کردن سیستم کمپلمان، مورد هدف قرار دادن سلول‌ها برای فاگوسیتوز توسط لکوسیت‌ها، فراخوانی سلول‌های التهابی و تداخل با عملکردهای طبیعی سلول، آسیب بافتی ایجاد کنند.
- **ازدیاد حساسیت با واسطه کمپلکس ایمنی (تیپ III)**. آنتی‌بادی‌های IgM و IgG اختصاصی آنتی‌ژن‌های محلول در خون، کمپلکس‌هایی را با آنتی‌ژن‌ها تشکیل می‌دهند و سپس این کمپلکس‌ها ممکن است در دیواره‌های عروق خونی در بافت‌های مختلف رسوب کنند و باعث التهاب، ترومبوز و آسیب بافتی شوند.
- **ازدیاد حساسیت با واسطه سلول T (تیپ IV)**. در این اختلالات، آسیب بافتی می‌تواند مربوط به لنفوسیت‌های T $CD4^+$ باشد که سایتوکاین‌های القاکنندهٔ التهاب را ترشح می‌کنند یا مربوط به CTL $CD8^+$ باشد که سلول‌های هدف را می‌کشند.

این طبقه‌بندی به این جهت مفید است که انواع مختلف پاسخ‌های ایمنی پاتولوژیک، الگوهای متفاوت آسیب بافتی را نشان می‌دهند و احتمالاً در ویژگی بافتی خود متفاوتند. در نتیجه، مکانیسم‌های ایمونولوژیک مختلف، اختلالاتی با خصوصیات بالینی و پاتولوژیک مجزا ایجاد می‌کنند. با این وجود، بیماری‌های ایمونولوژیک در انسان‌ها اغلب پیچیده هستند و توسط ترکیبی از پاسخ‌های ایمنی با واسطه سلول و هومورال و مکانیسم‌های اجرایی متعدد ایجاد می‌شوند. این پیچیدگی با فرض این که یک آنتی‌ژن منفرد می‌تواند به صورت طبیعی هم پاسخ‌های ایمنی با واسطه سلول و هم هومورال را تحریک کند که در آنها انواع مختلف سلول‌های T اجرایی و آنتی‌بادی‌ها تولید می‌شوند، تعجب‌آور نیست. در بحث‌های بعدی، ما توصیف‌هایی را مورد استفاده قرار می‌دهیم که عمدتاً مکانیسم‌های پاتوژنیک را به جای نامگذاری‌های عددی انواع مختلف اختلالات ازدیاد حساسیت، که کمتر آگاهی دهنده می‌باشند، شناسایی می‌کنند.

بیماری‌های ایجادشده به وسیلهٔ آنتی‌بادی‌ها و کمپلکس‌های آنتی‌ژن-آنتی‌بادی

بیماری‌های ایجادشده با واسطهٔ آنتی‌بادی‌ها، یا به وسیله آنتی‌بادی‌هایی که به آنتی‌ژن‌ها روی سلول‌های خاص یا بافت‌های خارج سلولی متصل می‌شوند و یا توسط کمپلکس‌های آنتی‌ژن ـ آنتی‌بادی که در گردش خون تشکیل شده و در دیوارهٔ رگها رسوب می‌کنند، به وجود می‌آیند. آنتی‌بادی‌هایی که علیه آنتی‌ژن‌های سلولی یا بافتی تولید می‌شوند بیماری‌هایی ایجاد می‌کنند که در آن سلول‌ها یا بافت‌های حاوی این آنتی‌ژن‌ها دچار آسیب ایمونولوژیک شده و در نتیجه چنین بیماری‌هایی اغلب اختصاصی اندام‌ها هستند و سیستمیک نمی‌باشند. در مقابل تظاهرات بیماری‌های ایجادشده به وسیله کمپلکس‌های ایمنی بازتابی از محل رسوب کمپلکس ایمنی بوده و منشأ سلولی آنتی‌ژن را تعیین نمی‌کنند. بنابراین، بیماری‌های کمپلکس ایمنی تمایل به سیستمیک شدن و درگیری بافت‌ها و اعضای متعدد را دارند.

برای اثبات اینکه یک بیماری خاص به وسیلهٔ آنتی‌بادی‌ها ایجاد می‌شود، باید نشان داد که می‌توان با انتقال انتخابی ایمونوگلبولین خالص شده از خون یا بافت‌های درگیر افراد مبتلا به بیماری، در یک حیوان طبیعی ضایعات را ایجاد کرد. گاهی یک تجربهٔ طبیعی را می‌توان در کودکانی که از مادران مبتلا به بیماری‌های با واسطهٔ آنتی‌بادی متولد شده‌اند، مشاهده نمود. این نوزادان ممکن است به دلیل عبور آنتی‌بادی‌ها از طریق جفت، به طور موقت بیماری را بروز دهند. به هر حال، در شرایط بالینی تشخیص بیماری‌های ایجادشده به وسیله آنتی‌بادی‌ها یا کمپلکس‌های ایمنی، براساس ردیابی آنتی‌بادی‌ها یا کمپلکس‌های ایمنی در گردش خون یا رسوب آنها در بافت‌ها، و نیز شباهت‌های بالینی ـ پاتولوژیک با بیماری‌های تجربی که دخالت آنتی‌بادی‌ها در ایجاد آنها با آزمایشات انتقال



شکل ۱-۱۹. مکانیسم‌های اجرایی بیماری‌های با واسطهٔ آنتی‌بادی. **A**. اپسونیزاسیون و فاگوسیتوز. آنتی‌بادی‌ها سلول‌ها را اپسونیزه نموده و سبب فعال‌شدن کمپلمان و به‌وجودآمدن فرآورده‌های کمپلمان می‌شوند که آنها هم سلول‌ها را اپسونیزه کرده و فاگوسیتوز سلول‌ها را از طریق پذیرنده‌های Fc و C3b فاگوسیت‌ها موجب می‌شوند. **B**. التهاب. آنتی‌بادی‌ها با اتصال به پذیرنده‌های Fc یا از طریق فعال‌کردن کمپلمان و در نتیجه آزادسازی محصولات فرعی که برای لکوسیت‌ها کموتاکتیک هستند، موجب فراخوانی لکوسیت‌ها می‌شوند. **C**. اختلالات عملکردی آنتی‌بادی‌هایی که برای پذیرنده‌های سطح سلولی هورمون‌ها، نوروترانسمیترها یا پروتئین‌های ترشحی ویژگی دارند، با فیزیولوژی طبیعی مداخله می‌کنند. برای مثال در بیماری گریوز (ستون سمت چپ) اتوآنتی‌بادی‌های اختصاصی برای پذیرنده‌های هورمون محرک تیروئید (TSH) در غده تیروئید، فعالیت این پذیرنده‌ها را حتی در غیاب TSH تحریک می‌کند که باعث آزادسازی بیش از حد هورمون تیروئید می‌گردد (هایپرتیروئیدیسم). در میاستنی‌گراویس (سمت راست)، اتوآنتی‌بادی‌های اختصاصی برای پذیرنده استیل‌کولین بر روی سلول‌های عضله، عملکرد استیل‌کولین را مهار کرده و منجر به فلج می‌گردند. در آنمی پرنیسیوز خودایمن (سمت راست) آنتی‌بادی‌های ضد فاکتور داخلی با جذب ویتامین B12 مداخله کرده و منجر به نقصی می‌شوند که خون‌سازی را مختل کرده و باعث آنمی می‌شود.

انتخابی ثابت شده است، می‌باشد.

بیماری‌های ایجاد شده به وسیلهٔ آنتی‌بادی‌های تولیدشده علیه آنتی‌ژن‌های ثابت سلولی و بافتی

بیماری‌های ایجاد شده به واسطه آنتی‌بادی‌ها به وسیلهٔ آنتی‌بادی‌هایی ایجاد می‌شوند که به آنتی‌ژن‌های روی سلول‌های خاصی یا در بافت‌های خارج سلولی متصل می‌شوند. آنتی‌بادی‌های ضد آنتی‌ژن‌های بافتی با سه مکانیسم اصلی بیماری ایجاد می‌کنند (شکل ۲-۱۹).

- ***اپسونیزاسیون و فاگوسیتوز*** (شکل ۱A-۱۹). آنتی‌بادی‌هایی که به آنتی‌ژن‌های سطحی بر روی سلول‌های در گردش متصل می‌شوند، ممکن است سلول‌ها را اپسونیزه کرده، و یا سیستم کمپلمان را فعال نمایند و این امر می‌تواند منجر به تولید پروتئین‌های کمپلمان شود که سلول‌ها را اپسونیزه می‌نمایند. این سلول‌های اپسونیزه شده توسط فاگوسیت‌ها بلعیده و نابود می‌شوند. این فاگوسیت‌ها، پذیرنده‌هایی برای قسمت Fc آنتی‌بادی‌های IgG و پذیرنده‌هایی برای پروتئین‌های کمپلمان بارز می‌کنند. مکانیسم اصلی تخریب سلولی در آنمی همولیتیک خودایمن و پورپورای ترومبوسیتوپنیک خودایمن بدین شکل می‌باشد که به ترتیب آنتی‌بادی‌های اختصاصی ضد گلبول‌های قرمز و پلاکت‌ها منجر به اپسونیزاسیون و پاکسازی این سلول‌ها از جریان خون می‌شوند. برداشت طحال (splenectomy) در این بیماری‌ها مفید است چرا که طحال یک اندام مهم می‌باشد که در آن سلول‌های اپسونیزه شده به وسیله فاگوسیتوز پاکسازی می‌شوند و همچنین در این اندام آنتی‌بادی‌ها تولید می‌شوند. سلول‌های قرمز و پلاکت‌های پوشیده شده با آنتی‌بادی نیز ممکن است به وسیله کمپلکس حمله غشایی کمپلمان لیز شوند. همین مکانیسم در مورد همولیز ناشی از واکنش‌های انتقال خون نیز صدق می‌نماید (فصل ۱۷ را ببینید).
- ***التهاب.*** آنتی‌بادی‌هایی که در بافت‌ها رسوب می‌نمایند کمپلمان را فعال کرده، که منجر به آزادسازی محصولات حاصل از شکست آن مانند C5a و C3a می‌گردد که نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها را به محل فرا می‌خوانند (شکل ۱B-۱۹). این لکوسیت‌ها پذیرنده‌های IgG Fc و پذیرنده‌های کمپلمان بارز می‌کنند که به آنتی‌بادی‌ها یا پروتئین‌های کمپلمان اتصال می‌یابند. این لکوسیت‌ها به وسیله سیگنال‌هایی از پذیرنده‌ها (مخصوصاً پذیرنده Fc) فعال شده و محصولات لکوسیتی (شامل آنزیم‌های لیزوزومی و واسطه‌های فعال اکسیژن) را آزاد می‌کنند که آسیب بافتی را سبب می‌شوند. آنتی‌بادی‌های آزاد اغلب در غشاهای پایه و ماتریکس خارج سلولی رسوب می‌کنند. مکانیسم آسیب بافتی در گلومرولونفریت، التهاب با واسطه آنتی‌بادی و فعال‌شدن لکوسیت‌ها ناشی از آنتی‌بادی‌های ضد غشای پایه گلومرولی می‌باشد (اگر آنتی‌بادی‌ها به غشاهای پایه در ریه‌ها نیز متصل شوند، این بیماری تحت عنوان سندرم گودپاسچر [Goodpasture] نامیده می‌شود).
- ***اختلال عملکردهای سلولی.*** آنتی‌بادی‌ها با اتصال به پذیرنده‌های طبیعی سلول یا سایر پروتئین‌ها در عملکرد این پذیرنده‌ها یا پروتئین‌ها اختلال ایجاد نموده و بدون التهاب یا آسیب بافتی موجب بیماری می‌شوند (شکل ۱C-۱۹). برای مثال، آنتی‌بادی‌های اختصاصی برای پذیرنده هورمون تحریک کننده تیروئید (TSH) یا پذیرنده نیکوتینیک استیل کولین باعث اختلالات عملکردی می‌شود که به ترتیب منجر به بیماری گریوز و میاستنی‌گراویس می‌گردد. آنتی‌بادی‌های اختصاصی ضد فاکتور داخلی، که این فاکتور برای جذب ویتامین B_{12} مورد نیاز می‌باشد، باعث آنمی پرنیشیوز (pernicious anemia) می‌شود. آنتی‌بادی‌های اختصاصی ضد سایتوکاین‌ها نادر می‌باشند اما به عنوان علل نقص‌های ایمنی شناخته می‌شوند.

آنتی‌بادی‌هایی که بیماری‌های اختصاصی سلول یا بافت را ایجاد می‌کنند معمولاً اتوآنتی‌بادی‌های تولید شده به عنوان قسمتی از واکنش‌های خودایمنی هستند، اما بعضی اوقات آنتی‌بادی‌های اختصاصی برای میکروب‌ها می‌باشند. نمونه‌هایی از اتوآنتی‌بادی‌ها بر علیه آنتی‌ژن‌های بافتی در جدول ۲-۱۹ فهرست شده‌اند. به طرز

جدول ۲-۱۹. نمونه‌هایی از بیماری‌های ایجادشده به وسیلهٔ آنتی‌بادی‌های اختصاصی سلول یا بافت

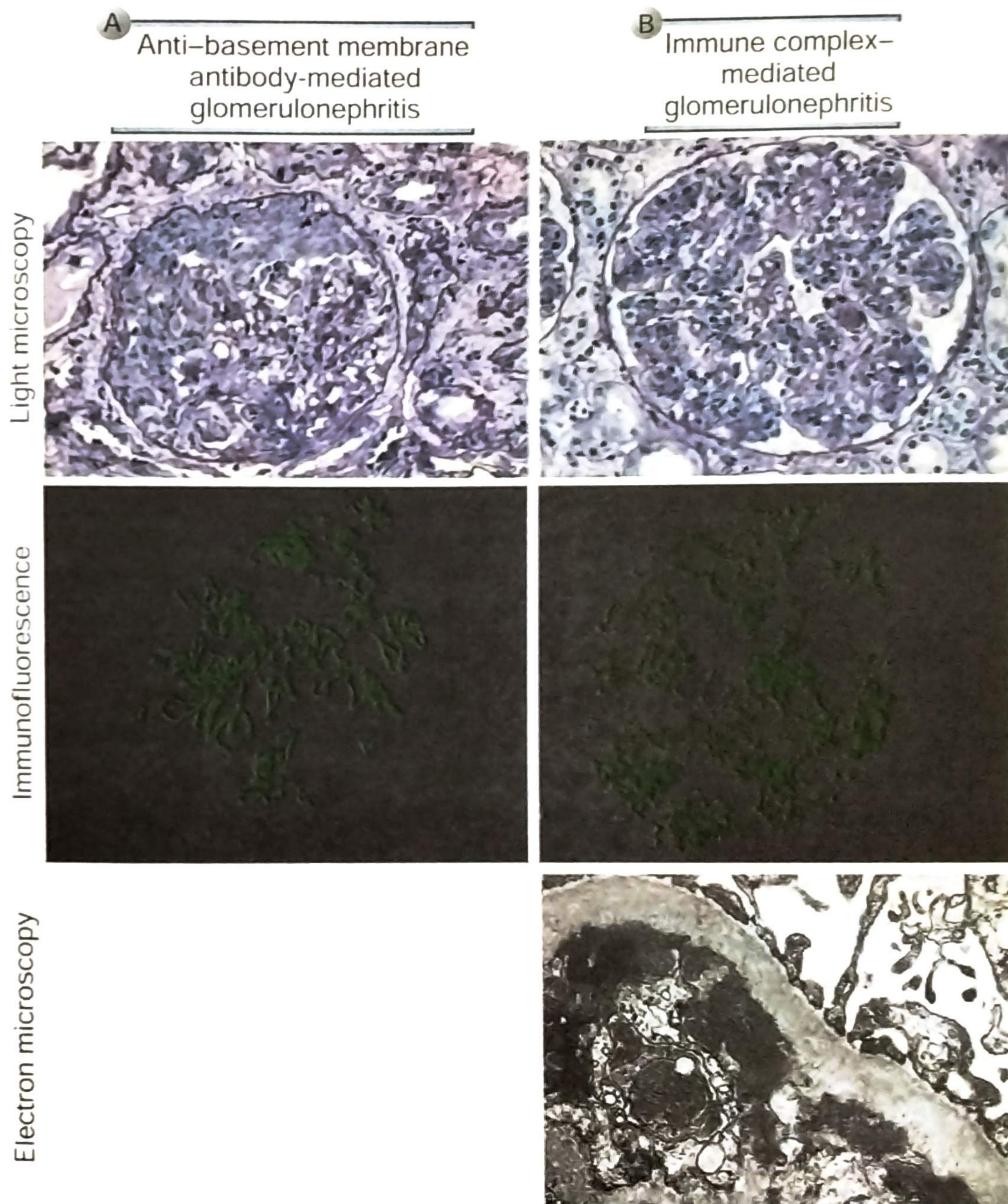
بیماری	آنتی‌ژن هدف	مکانیسم‌های بیماری	تظاهرات بالینی - پاتولوژیک
آنمی همولیتیک خودایمن	پروتئین‌های غشای اریتروسیت (انواع مختلف)، مواد شیمیایی (داروهای درمانی) اتصال یافته به پروتئین‌های سلول قرمز	اپسونیزاسیون و فاگوسیتوز اریتروسیت‌ها، لیز با واسطهٔ کمپلمان	همولیز، آنمی
پورپورای ترومبوسیتوپنیک خودایمن	پروتئین‌های غشاء پلاکت (مانند اینتگرین gpIIb-IIIa)	اپسونیزاسیون و فاگوسیتوز پلاکت‌ها	خونریزی
پمفیگوس ولگاریس	پروتئین‌های موجود در محل اتصال بین‌سلولی سلول‌های اپی‌درم (دسموگلین)	فعال‌شدن پروتئازها با واسطه آنتی‌بادی، گسستگی اتصالات بین‌سلولی	تاول‌های پوستی (Bullae)
واسکولیت در اثر ANCA	پروتئین‌های گرانول نوتروفیل که احتمالاً از نوتروفیل‌های فعال آزاد می‌شوند	دگرانوله‌شدن نوتروفیل و التهاب	واسکولیت
سندرم گودپاسچر	پروتئین غیرکلاژنی NC1 در غشا پایه گلومرول‌ها و ریه	التهاب با واسطه پذیرنده‌های کمپلمان و Fc	نفریت، خونریزی ریوی
تب روماتیسمی حاد	آنتی‌ژن دیواره سلولی استرپتوکوک، آنتی‌بادی با آنتی‌ژن‌های میوکارد واکنش متقاطع می‌دهد	التهاب، فعال‌شدن ماکروفاژ	میوکاردیت
میاستنی‌گراویس	پذیرنده نیکوتینیک استیل‌کولین	آنتی‌بادی از اتصال یافتن استیل‌کولین جلوگیری می‌نماید، و پذیرنده‌ها را کاهش می‌دهد	ضعف عضلانی، فلج
بیماری گریوز (هیپرتیروئیدیسم)	پذیرنده TSH	تحریک پذیرنده‌های TSH با واسطه آنتی‌بادی	هیپرتیروئیدیسم
آنمی پرنیسیوز خودایمن	فاکتور داخلی ترشح شده توسط سلول‌های پاریتال معده (Parietal cells)	خنثی‌سازی فاکتور داخلی، کاهش جذب ویتامین B_{12}	اریتروپوئز غیرطبیعی، آنمی، علایم نورولوژیک

علایم اختصاری: ANCA، Antineutrophil cytoplasmic antibodies؛ TSH، Thyroid-stimulating hormone

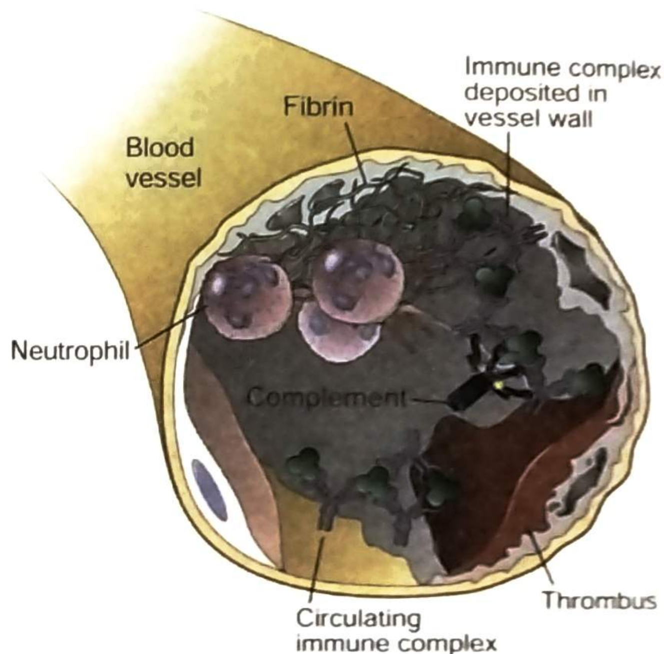
کمتر شایعی، آنتی‌بادی‌ها ممکن است بر ضد یک آنتی‌ژن بیگانه (مثلاً میکروبی) تولید شده باشند، در حالی که به صورت ایمونولوژیک با یک جزء از بافت‌های خودی واکنش متقاطع می‌دهند. در یکی از پیامدهای نادر عفونت استرپتوکوکی، به نام تب روماتیسمی، آنتی‌بادی‌های تولید شده بر ضد باکتری‌ها با آنتی‌ژن‌های موجود در قلب واکنش متقاطع داده، در این عضو رسوب می‌کنند و التهاب و آسیب بافتی ایجاد می‌کنند. رسوب بافتی آنتی‌بادی‌ها ممکن است با ارزیابی مورفولوژیک در برخی از این بیماری‌ها مشخص شود و رسوب آنتی‌بادی‌ها معمولاً با فعال‌شدن موضعی کمپلمان، التهاب و آسیب بافتی همراه است (شکل ۳A-۱۹).

بیماری‌های با واسطهٔ کمپلکس ایمنی

بیماری‌های با واسطه کمپلکس ایمنی معمولاً توسط کمپلکس‌های آنتی‌ژن- آنتی‌بادی ایجاد می‌شوند که در گردش خون تشکیل شده و در بافت‌های متعددی رسوب می‌کنند و باعث ایجاد بیماری‌های سیستمیک می‌شوند (شکل ۳-۱۹). کمپلکس‌های ایمنی که سبب بیماری می‌شوند متشکل از آنتی‌بادی‌های اتصال یافته به آنتی‌ژن‌های خودی یا بیگانه هستند. تقریباً تمام این بیماری‌ها سیستمیک هستند، اما تعداد کمی از آنها محدود به کلیه‌ها می‌باشند شاید به این علت که در آن موارد کمپلکس‌ها فقط در غشای پایه گلومرولی تشکیل می‌شوند.



شکل ۲-۱۹. ویژگی‌های پاتولوژیک گلومرولونفریت با واسطهٔ آنتی‌بادی. **A.** گلومرولونفریت به وسیلهٔ آنتی‌بادی تولیدشده بر علیه غشای پایهٔ گلومرولی به وجود آمده است (سندرم گودپاسچر): میکروگراف نوری التهاب گلومرولی و آسیب شدید را نشان می‌دهد و در رنگ‌آمیزی ایمونوفلورسانس می‌توان رسوبات صاف (خطی) آنتی‌بادی را در طول غشای پایه مشاهده کرد. **B.** گلومرولونفریت بر اثر رسوب کمپلکس‌های ایمنی به وجود آمده است (لوپوس اریتماتوز سیستمیک): میکروگراف نوری التهاب نوتروفیلی را نشان می‌دهد و در میکروگراف ایمونوفلورسانس و الکترونی می‌توان رسوبات خشن (گرانولی) کمپلکس‌های آنتی‌ژن - آنتی‌بادی را در طول غشای پایه مشاهده کرد.



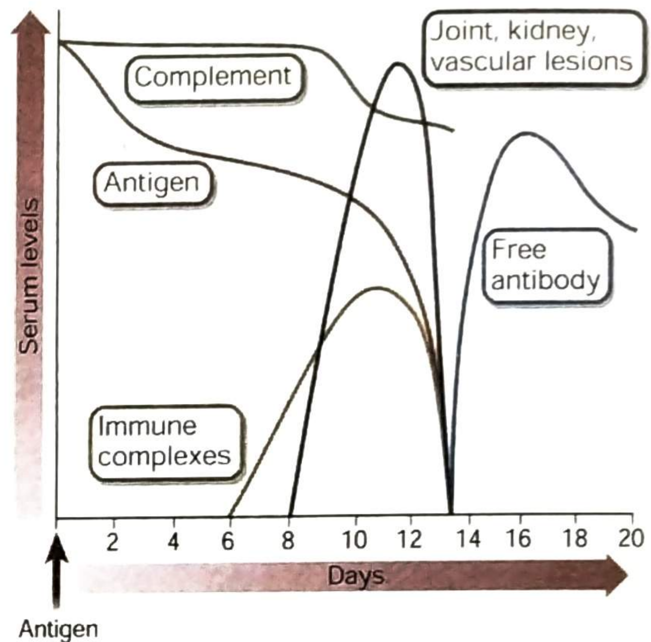
شکل ۳-۱۹. آسیب ایجاد شده به واسطه کمپلکس ایمنی. کمپلکس‌های ایمنی در گردش در دیواره‌های عروق رسوب کرده و باعث القای التهاب (واسکولیت) و ترومبوز می‌گردند.

وقوع بیماری‌های ناشی از کمپلکس‌های ایمنی در اوایل دهه ۱۹۰۰ به وسیلهٔ پزشک حاذقی به نام کلمنس فون‌پیرکه (Clemens von Pirquet) مورد توجه قرار گرفت. زمانی که عفونتهای دیفتری با سرم حاصل از اسب‌های ایمونیزه شده با توکسین دیفتری درمان می‌شدند، که نمونه‌ای از ایمونیزاسیون غیرفعال علیه توکسین دیفتری با استفاده از انتقال سرم حاوی آنتی‌بادی‌های ضد توکسین است. فون‌پیرکه به طور دقیق مشاهده کرد بیمارانی که سرم اسبی حاوی آنتی‌توکسین مکرراً به آنها تزریق شده است، به التهاب مفصل (آرتریت)، راشهای پوستی و تب گرفتار می‌شوند. تظاهرات بالینی این واکنش مؤید این نکته بودند که علت این واکنش، عفونت یا یک جزء سمی خود سرم نمی‌باشد. علایم حداقل یک هفته بعد از اولین تزریق سرم اسبی ظاهر می‌شدند و با تزریقات مکرر، علایم با سرعت بیشتری بروز می‌یافت. فون‌پیرکه نتیجه گرفت که این بیماری ناشی از پاسخ میزبان نسبت به برخی از اجزاء سرم می‌باشد. او پیشنهاد کرد که میزبان آنتی‌بادی‌هایی در برابر پروتئین‌های سرم اسب می‌سازد؛ این آنتی‌بادی‌ها با پروتئین‌های تزریق‌شده کمپلکس‌هایی تشکیل می‌دهند و بیماری به علت آنتی‌بادی‌ها یا کمپلکس‌های ایمنی به وجود می‌آید. ما اکنون می‌دانیم که نتایج وی کاملاً صحیح بودند. او این بیماری را «بیماری سرم» (serum disease) نامید. این پدیده در حال حاضر تحت عنوان serum sickness نامیده می‌شود. امروزه این پدیده در افرادی که آنتی‌بادی‌های درمانی تولید شده در حیوانات را که دارای توالی‌های غیرانسانی هستند، مانند آنتی‌سرم‌هایی که در درمان نیش مار یا هاری استفاده می‌شوند یا گلبولین ضد تیموسیت برای سرکوب رد پیوند، دریافت می‌کنند همچنان به عنوان یک مسئله بالینی مطرح باقی مانده است.

مدل‌های تجربی بیماری‌های با واسطهٔ کمپلکس ایمنی

بیماری سرم

قسمت عمده دانش فعلی ما از بیماری‌های کمپلکس ایمنی براساس بررسی‌های انجام‌یافته با مدلهای تجربی بیماری سرم استوار است. ایمونیزاسیون حیوانی نظیر خرگوش با دوز بالایی از یک آنتی‌ژن پروتئینی بیگانه منجر به تشکیل آنتی‌بادی‌هایی بر علیه آنتی‌ژن می‌گردد (شکل ۴-۱۹). این آنتی‌بادی‌ها به آنتی‌ژن‌های در گردش متصل شده و کمپلکس‌های ایمنی تشکیل می‌دهند، این کمپلکس‌ها ابتدا به وسیلهٔ ماکروفاژهای کبد و طحال پاکسازی می‌شوند. به تدریج که کمپلکس‌های آنتی‌ژن - آنتی‌بادی بیشتری تشکیل می‌شوند، برخی از آنها در دیواره عروق خونی رسوب کرده و در آنجا کمپلکس‌ها با فعال کردن مسیر کلاسیک کمپلمان و اشغال پذیرنده‌های Fc لکوسیت‌ها باعث القاء التهاب غنی از نوتروفیل می‌شوند. پیامد این روند التهابی به محل رگ‌های خونی بستگی دارد. در پوست و اکثر اندام‌ها، التهاب دیواره عروق به سلول‌های اندوتلیال پوشاننده عروق آسیب می‌رساند که باعث تشکیل لخته شده و در نتیجه جریان خون به بافت‌ها مختل می‌گردد. نتیجه این امر آسیب ایسکمیک و نکروز آن بافت‌ها خواهد بود. مویرگ‌های گلومرول‌های کلیه و سینوویوم‌ها مکان‌هایی هستند که در آنها پلاسما در حین عبور از غشاهای پایه تخصصی اولترافیلتره می‌شود (به ترتیب جهت تشکیل ادرار و مایع سینوویال)، و این نواحی شایع‌ترین محل‌های رسوب کمپلکس‌های ایمنی هستند. بنابراین، شایع‌ترین تظاهرات بالینی و پاتولوژیک



شکل ۴-۱۹. توالی پاسخهای ایمونولوژیک در بیماری سرم حاد تجربی. تزریق آلبومین سرم گاوی به یک خرگوش، منجر به تولید آنتی‌بادی اختصاصی و تشکیل کمپلکس‌های ایمنی می‌شود. این کمپلکس‌ها در بافت‌های متعددی رسوب می‌کنند، کمپلمان را فعال می‌نمایند (سبب کاهش در سطوح سرمی کمپلمان می‌شوند) و ضایعات التهابی را به‌وجود می‌آورند که با حذف کمپلکس‌ها و نیز آنتی‌ژن باقیمانده بهبود می‌یابند و آنتی‌بادی آزاد (غیرمتصل به آنتی‌ژن) در گردش خون ظاهر می‌شود.

شامل آرتریت و نفریت می‌باشد؛ راش پوستی نیز رایج است. علایم بالینی معمولاً کوتاه‌مدت بوده و ضایعات بهبود می‌یابند، مگر اینکه آنتی‌ژن دوباره تزریق شود. این نوع بیماری، نمونه‌ای از بیماری سرم حاد (acute serum sickness) می‌باشد. نوعی بیماری مزمن و طولانی‌تر به نام بیماری سرم مزمن (chronic serum sickness) با تزریقات متعدد آنتی‌ژن به وجود می‌آید و منجر به تشکیل کمپلکس‌های کوچکتری می‌شود که اغلب در کلیه‌ها، شریان‌ها و ریه‌ها رسوب می‌کنند.

واکنش آرتوس

یک شکل موضعی از واسکولیت تجربی با واسطهٔ کمپلکس ایمنی به نام واکنش آرتوس (Arthus reaction) نامیده می‌شود. این واکنش را می‌توان با تزریق زیرجلدی یک آنتی‌ژن به حیوانی که از قبل ایمونیزه شده است یا حیوانی که آنتی‌بادی اختصاصی آنتی‌ژن را به صورت تزریق داخل وریدی دریافت کرده است، ایجاد نمود. آنتی‌بادی‌های گردشی سریعاً به آنتی‌ژن تزریق شده متصل می‌شوند و کمپلکس‌های ایمنی تشکیل می‌دهند که در دیوارهٔ شریان‌های کوچک محل تزریق رسوب می‌کنند. این حالت منجر به یک واسکولیت جلدی موضعی همراه با ترومبوز عروق درگیر شده که به نکروز بافتی می‌انجامد. اهمیت بالینی واکنش آرتوس محدود است؛ گاهی ممکن است فردی که دوز یادآور از یک واکسن را دریافت می‌کند در ناحیه تزریق دچار التهاب شود که به علت تجمع کمپلکس‌های ایمنی موضعی بوده و مشابه یک واکنش آرتوس می‌باشد.

پاتوژنز بیماری‌های با واسطهٔ کمپلکس ایمنی

میزان رسوب کمپلکس‌های ایمنی در بافت‌ها تا حدود زیادی از طریق ماهیت کمپلکس‌ها و ویژگی‌های رگهای خونی مشخص می‌شود. کمپلکس‌های آنتی‌ژن - آنتی‌بادی در جریان پاسخ‌های ایمنی طبیعی تولید می‌شوند، ولی تنها زمانی بیماری ایجاد می‌کنند که به مقدار فراوان تولید شوند، یا به طور مؤثری پاکسازی نشوند، و در بافت‌ها رسوب نمایند. کمپلکس‌های کوچک اغلب فاگوسیتوز نمی‌شوند و بیشتر از کمپلکس‌های بزرگ، که معمولاً به وسیله فاگوسیت‌ها پاکسازی می‌شوند، در رگها رسوب می‌نمایند. کمپلکس‌های حاوی آنتی‌ژن‌های کاتیونی، با میل پیوندی بالا به اجزایی از غشاهای پایه رگ‌های خونی و گلومرول‌های کلیوی که دارای بار منفی می‌باشند، متصل می‌شوند. این کمپلکس‌ها معمولاً آسیب‌های بافتی شدید و طولانی‌مدت ایجاد می‌کنند. اگرچه کمپلکس‌های ایمنی اغلب در مفاصل و کلیه‌ها دیده می‌شوند، با این حال، کمپلکس‌های ایمنی می‌توانند در عروق تقریباً کوچک هر بافتی رسوب نمایند. رسوبات آنتی‌بادی و کمپلمان در عروق قابل شناسایی می‌باشند، و حتی اگر آنتی‌ژن شناخته شده باشد، این امکان وجود دارد که مولکول‌های آنتی‌ژن را در رسوبات نیز شناسایی نمود (شکل ۲B-۱۹). کمپلکس‌های ایمنی رسوب کرده در دیواره‌های عروق و بافت‌ها می‌توانند لکوسیت‌ها و ماست‌سل‌ها را فعال نموده تا سایتوکاین‌ها و مدیاتورهای مؤثر بر عروق را تولید نمایند. این واسطه‌ها از راه افزایش

جدول ۳-۱۹. نمونه‌هایی از بیماری‌های با واسطهٔ کمپلکس ایمنی در انسان

بیماری	آنتی‌ژن درگیر	تظاهرات بالینی - پاتولوژیک
لوپوس اریتماتوز سیستمیک	DNA، نوکلئوپروتئین‌ها و غیره	نفریت، آرتریت، واسکولیت
پلی‌آرتریت نودوزا	آنتی‌ژن سطحی ویروس هپاتیت B (در اقلیت موارد)	واسکولیت
گلومرولونفریت پس از عفونت استرپتوکوکی	آنتی‌ژن(های) دیواره سلولی استرپتوکوک	نفریت
بیماری سرم	پروتئین‌های مختلف	آرتریت، واسکولیت، نفریت

نفوذپذیری عروق و جریان خون سبب افزایش رسوب کمپلکس‌های ایمنی در دیوارهٔ عروق می‌شوند.

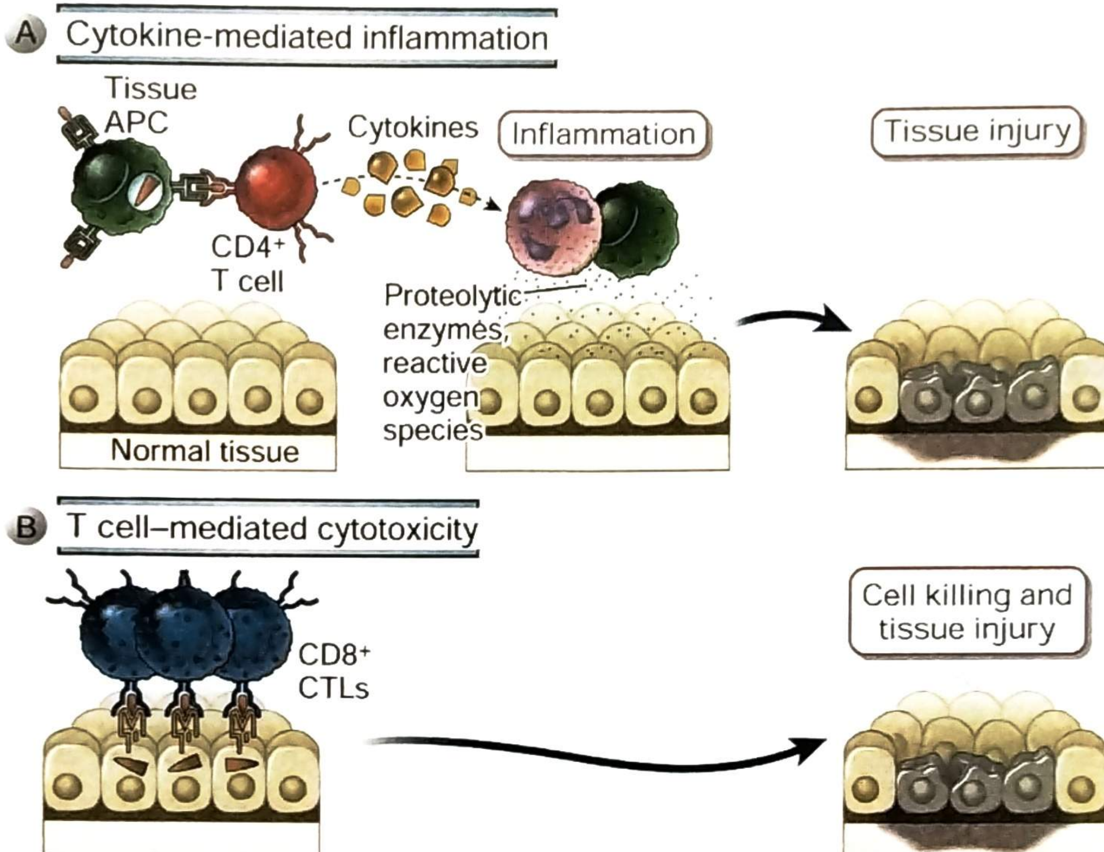
التهاب در دیواره عروق خونی مکانیسم عمده آسیب بافتی در بیماری‌های کمپلکس ایمنی می‌باشد، که این امر هنگامی اتفاق می‌افتد که آنتی‌بادی‌های موجود درکمپلکس‌های ایمنی رسوب یافته کمپلمان را فعال کنند و به پذیرنده‌های Fc لکوسیت‌ها متصل شوند. این مکانیسم‌ها همان‌هایی هستند که در serum sickness موجب آسیب بافتی می‌شوند و قبلاً توصیف شدند.

بسیاری از بیماری‌های ایمونولوژیک سیستمیک در انسان از طریق رسوب کمپلکس‌های ایمنی در رگهای خونی به وجود می‌آیند (جدول ۳-۱۹). لوپوس اریتماتوز سیستمیک (SLE) یک بیماری خودایمن می‌باشد که در آن کمپلکس‌هایی از آنتی‌ن‌های هسته و آنتی‌بادی‌ها تشکیل می‌شوند و در عروق خونی گلومرول کلیه، پوست و دیگر اعضا رسوب می‌کنند. در یک بیماری به نام پلی‌آرتریت ندوزا واسکولیت ایجاد شده به واسطه کمپلکس ایمنی، شریان‌های عضلانی با سایز متوسط را درگیر می‌کند. در بخش کوچکی از این بیماران، بیماری عارضه دیررس یک عفونت ویروسی است و کمپلکس‌ها از آنتی‌ژن ویروسی (مانند آنتی‌ژن‌های ویروس هپاتیت) و آنتی‌بادی‌ها تشکیل می‌شوند. این مورد همچنین مکانیسم یک بیماری به نام گلومرولونفریت بعد از عفونت استرپتوکوکی است که در موارد نادری پس از عفونت استرپتوکوکی ایجاد می‌شود و توسط کمپلکس‌های آنتی‌ژن استرپتوکوکی و آنتی‌بادی‌های رسوب یافته در گلومرول‌های کلیه ایجاد می‌شود (شکل ۲B-۱۹). در برخی از اشکال گلومرولونفریت، کمپلکس‌های ایمنی در گردش خون تشخیص داده نمی‌شوند و منجر به این فرض می‌گردد که آنتی‌ژن‌ها در ابتدا در کلیه قرار گرفته و کمپلکس‌ها به صورت موضعی تشکیل می‌شوند.

بیماری‌های ایجادشده به وسیلهٔ لنفوسیت‌های T

لنفوسیت‌های T یا از طریق ترشح سایتوکاین‌هایی که التهاب را القا می‌کنند یا کشتن مستقیم سلول‌های هدف، آسیب بافتی ایجاد می‌کنند (شکل ۵-۱۹). واکنش‌های التهابی عمدتاً به وسیلهٔ سلول‌های $T\ CD4^+$، زیرردهٔ Th1 و Th17 به وجود می‌آیند. در تعدادی از اختلالات با واسطهٔ سلول‌های T، مکانیسم اصلی آسیب بافتی، کشتن سلول‌ها توسط CTLهای $CD8^+$ می‌باشد. سلول‌های T که موجب آسیب بافتی می‌شوند، ممکن است خودواکنشگر باشند و یا ممکن است برای آنتی‌ژن‌های پروتئینی بیگانه که در سلول‌ها و بافت‌ها حضور دارند یا به آنها متصل هستند، اختصاصی باشند. همچنین آسیب بافتی با واسطهٔ لنفوسیت‌های T ممکن است با پاسخ‌های ایمنی حفاظتی قوی بر علیه میکروب‌های مقاوم به ویژه میکروب‌های درون‌سلولی همراه باشد که در برابر انهدام به وسیلهٔ فاگوسیت‌ها و آنتی‌بادی‌ها مقاومت نشان می‌دهند.

زمانی برای سلول‌های T در ایجاد یک بیماری ایمونولوژیک خاص نقشی در نظر گرفته می‌شود که حضور سلول‌های T در ضایعات ثابت گردد یا افزایش میزان سایتوکاین‌ها در خون یا بافت‌ها تشخیص داده شود که می‌توانند از سلول‌های T تولید شده باشند. همچنین، مدل‌های حیوانی برای مشخص کردن پاتوژنز این اختلالات بسیار مفید بوده‌اند.



شکل ۵-۱۹. مکانیسم‌های بیماری‌های با واسطهٔ سلول T. **A.** در واکنش‌های التهابی با واسطه سایتوکاین، سلول‌های $T\ CD4^+$ (و بعضی مواقع $CD8^+$، نشان داده نشده است) به آنتی‌ژن‌های بافتی با ترشح سایتوکاین‌ها پاسخ می‌دهند که التهاب را تحریک می‌کنند و لکوسیت‌ها را فعال می‌کنند و منجر به آسیب بافتی می‌شوند. **B.** در بعضی بیماری‌ها، $CTL\ CD8^+$ها مستقیماً سلول‌های بافتی را نابود می‌کنند. APC: سلول عرضه کننده آنتی‌ژن.

بیماری‌های ایجادشده به وسیلهٔ التهاب با واسطهٔ سایتوکاین

در التهاب با واسطهٔ ایمنی، سلول‌های Th1 و Th17 سایتوکاین‌هایی را ترشح می‌کنند که لکوسیت‌ها را فراخوانی و فعال می‌کنند. جهت یادآوری، التهاب واکنش دفاعی اصلی سیستم ایمنی ذاتی است (فصل ۴). هنگامی که سلول‌های T درگیر می‌شوند، التهاب شدیدتر شده و مزمن می‌گردد زیرا سلول‌های T تولید واسطه‌های التهابی قوی را برای دوره‌های طولانی مدت القا می‌کنند. IL-17 تولید شده توسط سلول‌های Th17، فراخوانی نوتروفیل‌ها را افزایش می‌دهند؛ اینترفرون گامای تولید شده توسط سلول‌های Th1، ماکروفاژها را فعال کرده و فاکتور نکروز دهنده تومور (TNF) و کموکاین‌های تولید شده توسط لنفوسیت‌های T و سلول‌های ایمنی ذاتی (مانند سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژها)، در فراخوانی و فعال‌سازی بسیاری از انواع لکوسیت‌ها نقش دارند (سایتوکاین‌های Th2 التهاب آلرژیک غنی از ائوزینوفیل‌ها را [ازدیاد حساسیت تیپ I] القا می‌کنند که در فصل ۲۰ شرح داده شده است). اگرچه تأکید کردیم که سلول‌های Th1 و Th17 به عنوان منبع این سایتوکاین‌ها در نظر گرفته می‌شوند، اما ممکن است در ضایعات، بسیاری دیگر از سلول‌ها همین سایتوکاین‌ها را تولید نمایند. برای مثال، در پسوریازیس، سلول‌های $T\ CD8^+$ نیز IL-17 تولید می‌کنند. در برخی از مدل‌های حیوانی التهاب مزمن پوست، به نظر می‌رسد منبع IL-17 که در اوایل دوره بیماری تولید می‌شود از سلول‌های $T\gamma\delta$ باشد، و سلول‌های لنفوئیدی ذاتی (ILCها) بسیاری از سایتوکاین‌های مشابه سلول‌های T را در بافت‌ها تولید می‌کند (فصل ۴ را ببینید).

آسیب بافتی در نتیجه فرآورده‌های نوتروفیل‌ها و

ماکروفاژهای فراخوانی شده و فعال‌شده نظیر آنزیم‌های لیزوزومی و واسطه‌های فعال اکسیژن به وجود می‌آید. سایتوکاین‌های تولید شده از لنفوسیت‌ها و ماکروفاژهای فعال باعث تحریک بیشتر در فراخوانی لکوسیت‌ها و التهاب گشته و در نتیجه آسیب را بیشتر می‌کند (فصل ۱۰ را ببینید). در سلول‌های اندوتلیال عروقی ضایعات، ممکن است میزان بروز پروتئین‌های سطحی که به وسیلهٔ سایتوکاین‌ها تنظیم می‌شوند نظیر مولکول‌های چسبان و مولکول‌های MHC کلاس II افزایش یابد. التهاب همراه با بیماری‌های با واسطه سلول T معمولاً مزمن است، اما حملات التهاب حاد ممکن است بر روی زمینه التهاب مزمن قرار بگیرند. افزایش حساسیت تأخیری (DTH) یک نمونه از واکنش‌های التهابی است که بعداً توصیف خواهد شد. واکنش‌های التهابی مزمن اغلب به علت ترشح سایتوکاین‌ها و فاکتورهای رشد به وسیلهٔ ماکروفاژها و سلول‌های T که فیبروبلاست‌ها را فعال کرده و تولید کلاژن را تحریک می‌کنند، باعث فیبروز می‌شوند.

بسیاری از بیماری‌های خودایمن مختص عضو به وسیلهٔ واکنش‌های متقابل سلول‌های T خود واکنشگر با آنتی‌ژن‌های خودی ایجاد می‌شوند و منجر به آزادسازی سایتوکاین و التهاب می‌گردند. به نظر می‌رسد که این مکانیسم، علت اصلی به وجودآمدن آرتریت روماتوئید، مالتیپل اسکلروزیس (MS)، دیابت نوع ۱، پسوریازیس و سایر بیماری‌های خودایمن می‌باشد (جدول ۴-۱۹). برخی از این موارد با جزئیات بیشتر در انتهای فصل بحث خواهند شد.

پاسخ‌های سلول T اختصاصی به میکروب‌ها و سایر آنتی‌ژن‌های بیگانه ممکن است به التهاب و آسیب بافتی نیز منجر شوند. باکتری‌های داخل سلولی مثل مایکوباکتریوم توبرکولوزیس، پاسخ‌های قوی ماکروفاژ و سلول T را القا می‌کنند که منجر به التهاب گرانولوماتوز و فیبروز می‌شود (که قبلاً توضیح داده شده است). التهاب و فیبروز ممکن است موجب تخریب بافتی وسیع و اختلال عملکردی شود، که معمولاً در ریه‌ها ایجاد می‌گردد. توبرکولوز یک مثال خوب از یک بیماری عفونی است که در آن آسیب بافتی عمدتاً به وسیلهٔ پاسخ ایمنی میزبان ایجاد می‌شود (فصل ۱۶ را ببینید). به نظر می‌رسد که پاسخ‌های سلول T بر علیه باکتری روده‌ای زمینه‌ساز برخی اشکال بیماری التهابی روده (IBD) می‌باشند.

طیفی از بیماری‌های پوستی که در نتیجه برخورد موضعی با مواد شیمیایی و آنتی‌ژن‌های محیطی به وجود می‌آیند، حساسیت تماسی (contact sensitivity) نامیده می‌شوند. این اختلالات به علت واکنش‌های التهابی است که فرضاً توسط آنتی‌ژن‌های جدید (neoantigens) ایجاد می‌شوند که با اتصال مواد شیمیایی به پروتئین‌های خودی از جمله مولکول‌های MHC شکل گرفته‌اند. هر دو نوع سلول‌های $TCD4^+$ و $CD8^+$ ممکن است که منبع سایتوکاین‌ها در واکنش‌های حساسیت تماسی باشند. مثال‌هایی از ازدیاد حساسیت تماسی شامل راش‌هایی هستند که توسط پیچک سمی و بلوط سمی (که در آنها سلول‌های T بر ضد پروتئین‌های خودی که توسط مواد شیمیایی گیاهی به نام یوروشیول‌ها (uroshiols)، تغییر کرده‌اند، واکنش می‌دهند)، تماس با فلزات (نیکل و بریلیوم) و انواعی از مواد شیمیایی مثل تیورام (thiuram) که در تولید دستکش‌های لاتکس استفاده می‌شود، و یا به وسیله داروهای درمانی، القاء می‌شوند. برخی از این واکنش‌ها، مزمن می‌شوند و از نظر بالینی **اگزما** نامیده می‌شوند. (یک واژه بالینی نیز جهت توصیف حالتی متفاوت به نام درماتیت اتوپیک [atopic dermatitis] به کار برده می‌شود که در فصل ۲۰ شرح داده شده است).

ازدیاد حساسیت دیررس (DTH)
(Delayed-Type hypersensitivity)

ازدیاد حساسیت دیررس (DTH) یک واکنش التهابی آسیب‌رسان با واسطهٔ سایتوکاین است که در نتیجهٔ فعال‌شدن سلول‌های T، مخصوصاً سلول‌های $TCD4^+$ ایجاد می‌شود. این واکنش تأخیری نامیده می‌شود زیرا معمولاً در خلال ۲۴ تا ۴۸ ساعت پس از برخورد با آنتی‌ژن در یک فرد از قبل ایمن شده (حساس شده) ایجاد می‌شوند، برخلاف واکنش‌های ازدیاد حساسیت زودرس (آلرژی) که چند دقیقه پس از برخورد با آنتی‌ژن رخ می‌دهند (در فصل ۲۰ شرح داده شده است).

در مدل‌های حیوانی کلاسیک DTH، یک خوکچه هندی در ابتدا با تجویز یک آنتی‌ژن پروتئینی در ادجوانت، ایمونیزه می‌شود که این مرحله *حساس‌سازی (sensitization)* نامیده می‌شود. در حدود ۲ هفته بعد، حیوان به صورت زیرجلدی با

جدول ۴-۱۹. بیماری‌های با واسطهٔ سلول T

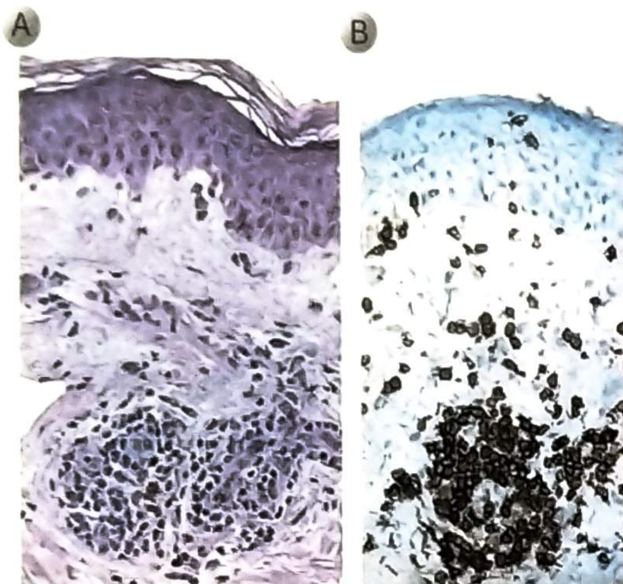
بیماری	ویژگی سلول‌های T پاتوژنیک	مکانیسم‌های اصلی آسیب بافتی
آرتریت روماتوئید	کلاژن؟ پروتئین‌های خودی سیترولینه؟	التهاب توسط سایتوکاین‌های Th1 و Th17 نقش آنتی‌بادی‌ها و کمپلکس‌های ایمنی؟
مالتیپل اسکلروزیس	آنتی‌ژن‌های پروتئینی در میلین (برای مثال پروتئین اصلی میلین)	التهاب توسط سایتوکاین‌های Th1 و Th17 تخریب میلین توسط ماکروفاژهای فعال‌شده
دیابت ملیتوس نوع ۱	آنتی‌ژن‌های سلول‌های β جزیره‌ای پانکراس (انسولین، گلوتامیک اسیددکربوکسیلاز، سایرین)	التهاب با واسطهٔ سلول T تخریب سلول‌های جزیره‌ای توسط CTLها
بیماری التهابی روده	باکتری‌های روده‌ای، آنتی‌ژن‌های خودی؟	التهاب با واسطهٔ سایتوکاین‌های Th17 و Th1
پسوریازیس	آنتی‌ژن‌های پوستی ناشناخته	التهاب با واسطهٔ سایتوکاین‌های مشتق شده از سلول T

نمونه‌هایی از بیماری‌های انسانی با واسطه سلول T فهرست شده‌اند. در بعضی موارد، ویژگی سلول‌های T و مکانیسم‌های آسیب بافتی براساس شباهت با مدل‌های حیوانی تجربی بیماری برداشت شده‌اند. نقش سلول‌های Th1 و Th17 از مدل‌های تجربی و وجود سایتوکاین‌های اختصاصی زیر رده‌ها در ضایعات انسانی برداشت شده‌اند. سایتوکاین‌ها ممکن است توسط سلول‌های دیگری غیر از لنفوسیت‌های $CD4^+$ T تولید شوند. در کارآزمایی‌های بالینی در حال انجام با هدف قرار دادن این سایتوکاین‌ها می‌توان اطلاعات جدیدی در مورد نحوه مشارکت این سایتوکاین‌ها در بیماری‌های مختلف به دست آورد. CTL، لنفوسیت T کشنده.

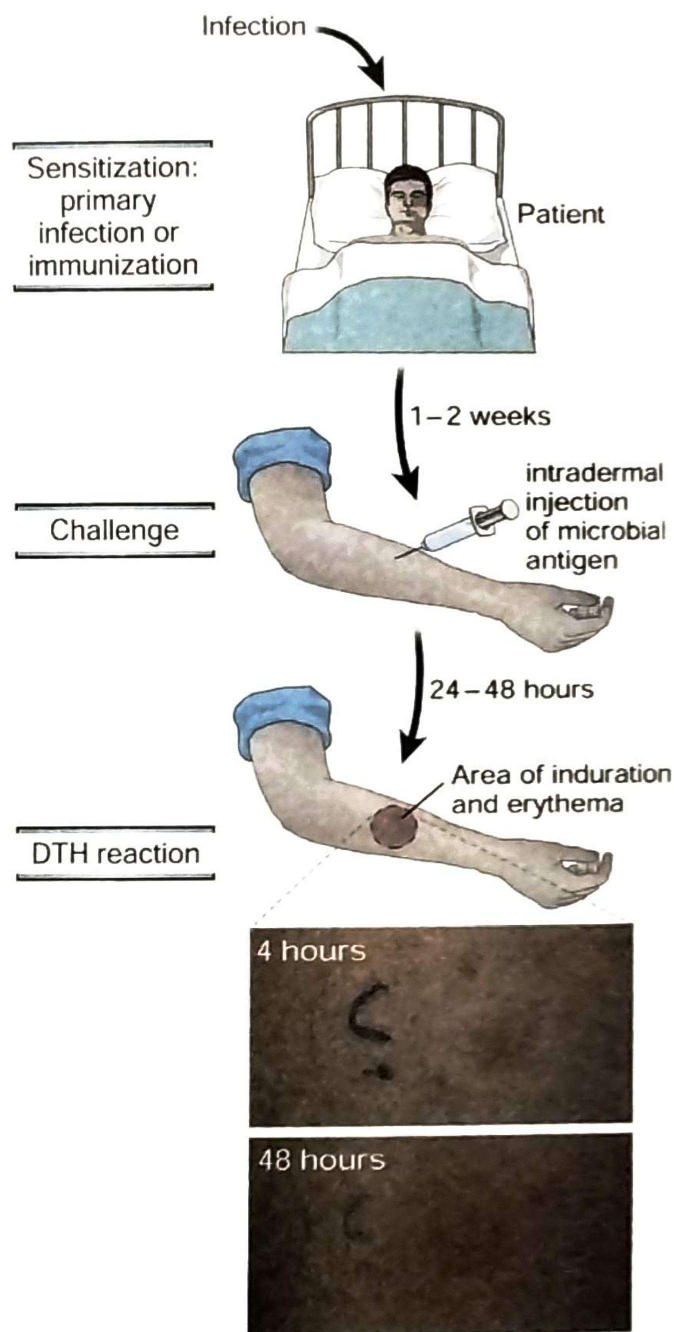
همان آنتی‌ژن برخورد می‌کند و واکنش متعاقب آن بررسی می‌شود؛ این مرحله فاز انگیزشی (elicitation) نامیده می‌شود. انسان‌ها ممکن است توسط عفونت‌های میکروبی، یا با حساسیت تماسی با مواد شیمیایی و آنتی‌ژن‌های محیطی یا با تزریق داخل پوستی یا زیرجلدی آنتی‌ژن‌های پروتئینی برای واکنش‌های DTH حساس شوند (شکل ۶-۱۹). برخورد بعدی با همان آنتی‌ژن (که چالش نامیده می‌شود)، واکنش را برمی‌انگیزد. برای مثال، مشتق پروتئین خالص شده (PPD: purified protein derivative)، یک آنتی‌ژن پروتئینی مایکوباکتریوم توبرکولوزیس، زمانی که به افرادی که قبلاً با مایکوباکتریوم توبرکولوزیس برخورد داشته‌اند تزریق می‌شود، یک واکنش DTH به نام واکنش توبرکولین را برمی‌انگیزد. یک تست پوستی مثبت توبرکولین به طور وسیع به عنوان نشانگر بالینی گواه بر عفونت توبرکولوز قبلی یا فعال مورد استفاده قرار می‌گیرد.

پاسخ مشخص DTH در طی ۲۴ تا ۴۸ ساعت تکمیل می‌گردد. ۴ ساعت پس از تزریق آنتی‌ژن در یک فرد حساس شده، نوتروفیل‌ها در اطراف ونول‌های پس‌مویرگی (post-capillary) در محل تزریق جمع می‌شوند. در حدود ۱۲ ساعت بعد، محل تزریق توسط سلول‌های T و مونوسیت‌های خونی که اطراف وریدچه‌ها توزیع یافته‌اند، ارتشاح می‌یابند (شکل ۷-۱۹). سلول‌های اندوتلیال پوشاننده این وریدچه‌ها متورم شده، اندامک‌ها افزایش می‌یابند و نسبت به ماکرومولکول‌های پلاسما نفوذپذیر می‌شوند. فیبرینوژن از رگ‌های خونی خارج می‌شود و در بافت‌های اطراف به فیبرین تبدیل می‌شود. رسوب فیبرین، ادم و تجمع سلول‌های T و مونوسیت‌ها در فضای بافتی خارج رگی در اطراف محل تزریق منجر به تورم و سفتی می‌شود. سفتی (induration)، یک خصوصیت تشخیصی DTH است که تا حدود ۱۸ ساعت پس از تزریق آنتی‌ژن قابل مشاهده است و در حدود ۲۴ تا ۴۸ ساعت به حداکثر خود می‌رسد. در کار بالینی، از دست‌دادن پاسخ‌های DTH در برابر آنتی‌ژن‌هایی که در همه جا با آنها برخورد می‌شود (همانند **آنتی‌ژن‌های کاندیدا**) نشان از نقص عملکردی سلول‌های T است، وضعیتی که به عنوان آنرژی (anergy) شناخته می‌شود (این از دست‌دادن پاسخ‌دهی عمومی ایمنی، با آنرژی لنفوسیتی متفاوت است که مکانیسمی برای حفظ تحمل به آنتی‌ژن‌های اختصاصی می‌باشد و در فصل ۱۵ بحث شد).

اگرچه DTH به صورت سنتی به عنوان واکنش آسیب‌رسان با واسطهٔ Th1 در نظر گرفته شده است ولی سایر



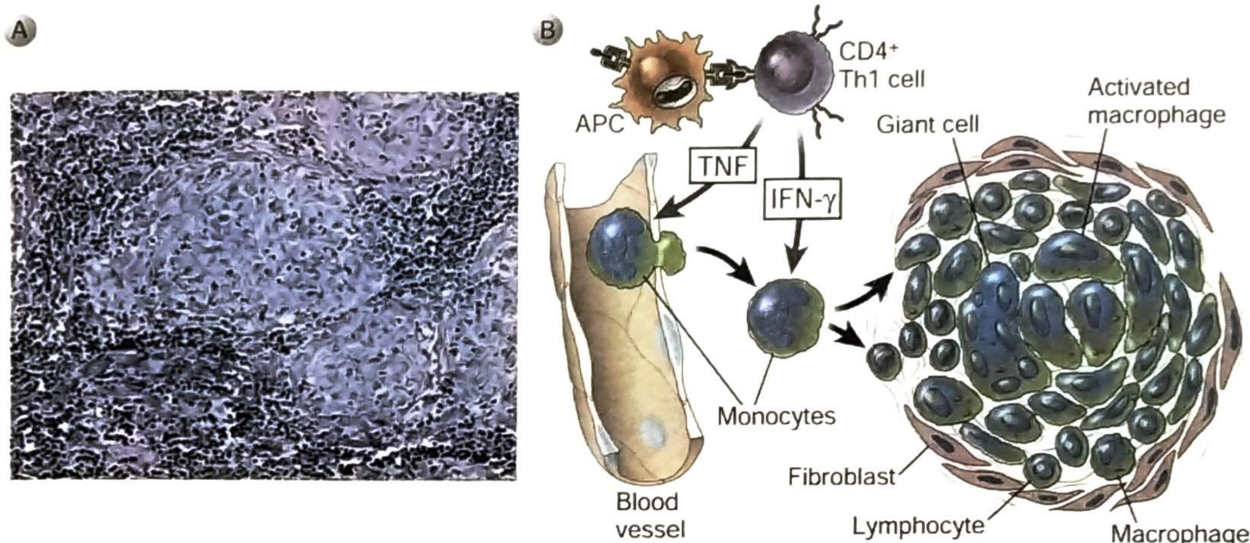
شکل ۷-۱۹. مورفولوژی یک واکنش ازدیاد حساسیت تأخیری. **A**. بررسی هیستوپاتولوژیک واکنش پوستی که در شکل ۶-۱۹ نشان داده شده است، سلول مونونوکلئر اطراف عروقی را که در درم (dermis) ارتشاح یافته است، نشان می‌دهد. در بزرگ‌نمایی بیشتر (نشان داده نشده است)، ارتشاح به چشم می‌آید که شامل لنفوسیت‌های فعال شده و ماکروفاژهایی است که در اطراف عروق خونی کوچک هستند که در آنها سلول‌های اندوتلیال نیز فعال شده‌اند. **B**. رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمی حضور بسیاری از لنفوسیت‌های $TCD4^+$ را نشان می‌دهد.



شکل ۶-۱۹. واکنش افزایش حساسیت تأخیری (DTH). عفونت یا ایمونیزاسیون (واکسیناسیون) یک فرد را حساس می‌سازد و چالش بعدی با یک آنتی‌ژن از عوامل عفونی، یک واکنش DTH را ایجاد می‌کند. واکنش با اندوراسیون (سفتی) همراه قرمزی و تورم در محل چالش مشخص می‌شود که در حدود ۴۸ ساعت بعد به اوج می‌رسد.

سلول‌های T هم می‌توانند در التهاب شرکت نمایند. در برخی ضایعات DTH، نوتروفیل‌ها شاخص هستند که پیشنهاد می‌شود سلول‌های Th17 درگیر باشند. در عفونت‌هایی که توسط بعضی انگل‌های کرمی به وجود می‌آید، واکنش‌های ضد تخم‌های انگلی، DTH را با پاسخ ائوزینوفیلی قوی برمی‌انگیزد. در این موارد، یک نقش برای سایتوکاین‌های Th2 نشان داده شده است. سلول‌های $T\,CD8^+$ نیز IFN-γ تولید کرده و در واکنش‌های DTH بخصوص در پوست شرکت می‌کنند.

واکنش‌های DTH مزمن و فیبروز می‌توانند زمانی به وجود آیند که پاسخ Th1 به عفونت، ماکروفاژها را فعال کند اما نتواند میکروب‌های فاگوسیتوز شده را حذف نماید. در برخی از عفونت‌ها، واکنش‌ها می‌توانند گره‌هایی از بافت‌های التهابی ایجاد کنند که *گرانولوما* نام دارد (شکل ۸A-۱۹). DTH مزمن، که نمونه آن التهاب گرانولوماتوز است، توسط سیگنال‌های سایتوکاینی طولانی‌مدت به وجود می‌آید (شکل ۸B-۱۹). در چنین واکنش‌هایی، ماکروفاژها و

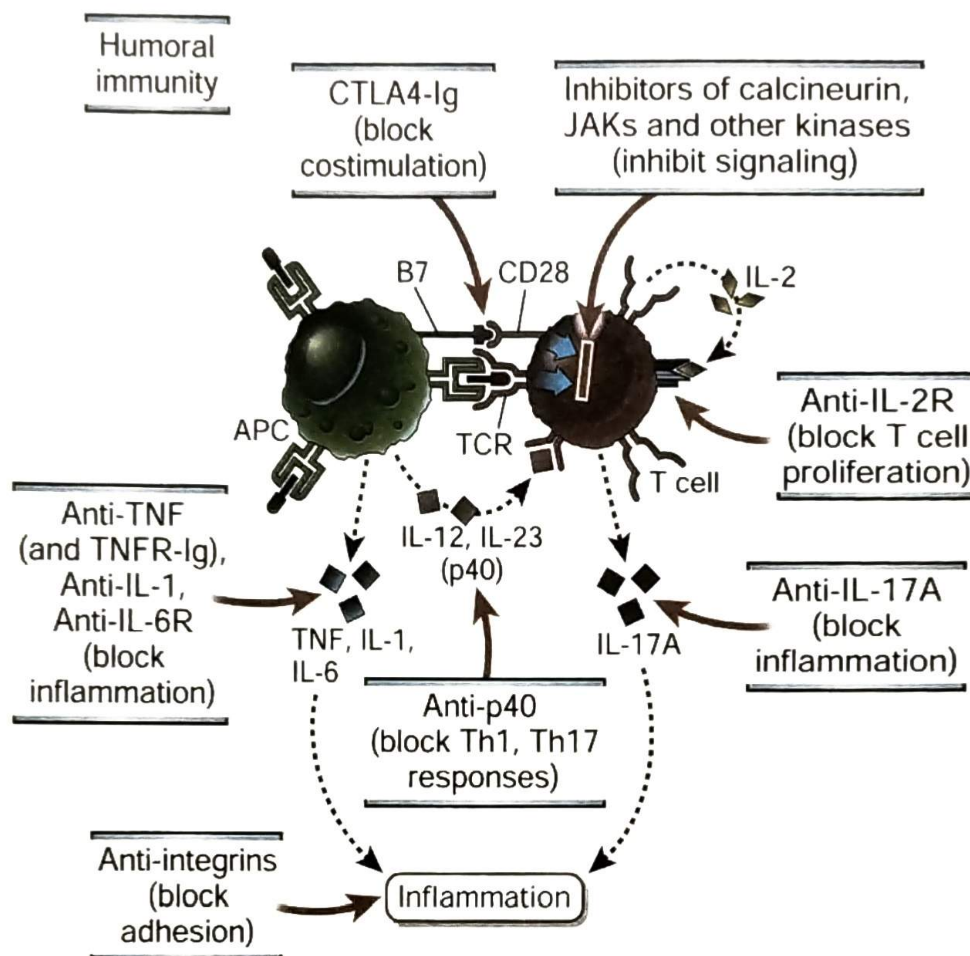


شکل ۸-۱۹. التهاب گرانولوماتوز. A. گرهٔ لنفی یک بیمار مبتلا به توبرکولوز شامل گرانولوماهایی با ماکروفاژهای فعال شده، سلول‌های بزرگ چند هسته‌ای و لنفوسیت‌ها است. در برخی گرانولوماها، ممکن است یک منطقه نکروز مرکزی وجود داشته باشد (نشان داده نشده است). مطالعات ایمونوهیستوشیمی می‌توانند لنفوسیت‌هایی همانند سلول‌های T را شناسایی کنند. **B.** مکانیسم‌های تشکیل گرانولوما. سایتوکاین‌ها در تولید سلول‌های Th1، فعال‌شدن ماکروفاژها و فراخوانی لکوسیت‌ها دخیل هستند. واکنش‌های طولانی‌مدت از این نوع، منجر به تشکیل گرانولوماها می‌شوند.

سلول‌های T فعال شده، به تولید سایتوکاین‌ها و فاکتورهای رشد ادامه می‌دهند که واکنش‌های هر دو نوع سلول را تقویت می‌کند و به صورت پیشرونده محیط بافت موضعی را از طریق فعال‌سازی فیبروبلاست‌هایی که کلاژن را می‌سازند، تغییر می‌دهند. نتیجه، یک چرخه آسیب بافتی و التهاب مزمن است که با جایگزینی با بافت همبندی (فیبروز) ادامه می‌یابد. در واکنش‌های DTH مزمن، ماکروفاژهای فعال‌شده نیز از طریق افزایش سیتوپلاسم و اندامک‌های سیتوپلاسمی به سیگنال‌های سایتوکاینی مداوم پاسخ می‌دهند. این ماکروفاژها از لحاظ بافت‌شناسی می‌توانند شبیه سلول‌های اپی‌تلیال پوستی شوند و به این دلیل گاهی سلول‌های اپی‌تلیوئید نامیده می‌شوند. ماکروفاژهای فعال‌شده ممکن است با یکدیگر ادغام (fuse) شوند تا سلول‌های بزرگ چند هسته‌ای (giant cell) را تشکیل دهند. التهاب گرانولوماتوز یک تلاش برای محدود کردن عفونت است اما همچنین علت عمده آسیب بافتی، و اختلال عملکردی نیز می‌باشد. این نوع التهاب یک پاسخ مشخص به برخی میکروب‌های مقاوم همانند مایکوباکتریوم توبرکولوزیس و بعضی قارچ‌ها می‌باشد. بسیاری از مشکلات تنفسی همراه با توبرکولوز یا عفونت قارچی مزمن ریه به علت جایگزینی بافت فیبروتیک به جای ریه طبیعی ایجاد می‌شود و به طور مستقیم با میکروب‌ها در ارتباط نیست.

بیماری‌های ایجاد شده توسط لنفوسیت‌های T سایتوتوکسیک

پاسخ‌های CTL به عفونت‌های ویروسی می‌توانند با کشتن سلول‌های آلوده منجر به آسیب بافتی شوند، حتی اگر خود ویروس اثر سایتوپاتیک کمی داشته باشد. عملکرد فیزیولوژیک اصلی CTL ها، حذف میکروب‌های درون سلولی و عمدتاً ویروس‌ها، با کشتن سلول‌های عفونی شده می‌باشد. برخی ویروس‌ها مستقیماً به سلول‌های عفونی شده آسیب می‌زنند و گفته می‌شود که سایتوپاتیک هستند و برخی دیگر چنین نیستند. از آنجا که CTL ها ممکن است قادر نباشند که بین ویروس‌های سایتوپاتیک و غیر سایتوپاتیک تفاوت قائل شوند، آنها سلول‌های آلوده به ویروس را بدون توجه به مضربودن عفونت برای میزبان، می‌کشند. نمونه‌هایی از عفونت‌های ویروسی که در آنها ضایعات به علت پاسخ CTL میزبان است و نه خود ویروس



شکل ۹-۱۹. درمان‌های بیولوژیک برای بیماری‌های التهابی با هدف قرار دادن پاسخ‌های سلول T و التهاب.
مکان‌های عملکرد برخی از عوامل درمانی که موجب مهار اجزای مختلفی از پاسخ‌های ایمنی و التهابی می‌گردند، در شکل نشان داده شده است. بسیاری از این عوامل سایتوکاین‌ها و پذیرنده‌هایشان را مورد هدف قرار می‌دهند. تخلیه سلول B توسط آنتی‌بادی ضد CD20 نیز موجب کاهش پاسخ‌های پاتولوژیک سلول T می‌شود (نشان داده نشده است).

APC: Antigen-presenting cell, CTLA4: Cytotoxic T lymphocyt antigen-4; IL: Interleukin, JAK: janus kinases, TCR: T cell receptor, TNF: tumor necrosis factor, TNFR-Ig: TNF receptor-immunoglobulin.

شامل کوریومننژیت لنفوسیتی (lymphocytic choriomeningitis) در موش‌ها و اشکال خاص از هپاتیت ویروسی در انسان‌ها می‌باشد (فصل ۱۶ را ببینید).

CTL ها می‌توانند در آسیب بافتی در اختلالات خودایمن که در آنها تخریب سلول‌های خاصی از میزبان یک جزء شاخص بیماری محسوب می‌شود شرکت کنند، همانند دیابت نوع ۱، که در آن سلول‌های β مولد انسولین در جزایر پانکراس تخریب می‌گردند. CTLها باعث آسیب به اندام‌های آلوگرافت در هنگام پاسخ‌های رد پیوند نیز می‌شوند.

رویکردهای درمانی برای بیماری‌های ایمونولوژیک

یکی از تأثیرگذارترین موفقیت‌های ایمونولوژی، گسترش درمان‌های جدید برای بیماری‌های ایمونولوژیک بر مبنای درک مکانیسم‌های پایه این بیماری‌ها بوده است (شکل ۹-۱۹). درمان‌ها می‌توانند به گروه‌های مختلفی تقسیم شوند.

عوامل ضدالتهابی با طیف عملکردی وسیع

اساس درمان بیماری‌های افزایش حساسیت برای سال‌های

بسیار داروهای ضدالتهاب، به خصوص کورتیکواستروئیدها بوده‌اند. این گونه داروها مانع از ترشح سایتوکاین‌ها و سایر مدیاتورهای التهاب می‌شوند و بنابراین التهاب مرتبط با پاسخ‌های ایمنی پاتولوژیک را کاهش می‌دهند. داروهای ضد التهابی غیراستروئیدی به طور رایج جهت کاهش پاسخ‌های التهابی خفیف‌تر استفاده می‌گردند.

آنتاگونیست‌های سایتوکاین

شمار زیادی از سایتوکاین‌ها و پذیرنده‌های آنها که در التهاب درگیر هستند، توسط آنتاگونیست‌های اختصاصی برای درمان بیماری‌های التهابی مزمن با واسطه سلول T مورد هدف قرار می‌گیرند (جدول ۵-۱۹). اولین آنتاگونیست‌های بالینی موفق، سایتوکاین TNF را هدف قرار دادند و شامل یک فرم محلول پذیرنده TNF و آنتی‌بادی‌های anti-TNF بود که به TNF متصل می‌شوند و آن را خنثی می‌کنند. این عوامل برای بسیاری از بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید (RA)، بیماری کرون و پسوریازیس، مفید بوده‌اند. آنتی‌بادی‌های ضد پذیرنده IL-6 نیز در برخی از انواع آرتریت با موفقیت مورد استفاده قرار گرفته است. آنتاگونیست‌های سایر سایتوکاین‌های پیش‌التهابی و پذیرنده‌های آنها مانند IL-1، IL-12، IL-17 و پذیرنده‌های سایتوکاین‌های IL-12، IL-17 و IL-23 هم‌اکنون برای بیماری‌های التهابی گوناگونی تأیید شده‌اند، و بسیاری از انواع دیگر در کارآزمایی‌های بالینی می‌باشند. آنتی‌بادی‌های ضد سایتوکاین‌های Th2 یا پذیرنده‌های آنها برای درمان بیماری‌های آلرژیک تأیید شده‌اند (فصل ۲۰ را ببینید). علاوه بر این عوامل بیولوژیک، ملکول‌های کوچک مهارکنندهٔ کینازهای JAK (واسطه مهم سیگنال‌رسانی داخل سلولی انواع مختلفی از پذیرنده‌های سایتوکاینی؛ فصل ۷) نیز جهت مهار عملکرد سایتوکاین در آرتریت روماتوئید، و مهارکننده‌های سایر کینازها (مانند ملکول انتقال پیام در سلول B به نام BTK) برای بیماری‌های ایجاد شده به واسطه آنتی‌بادی (مانند RA و SLE) تأیید شده‌اند.

تخلیه سلول‌ها و آنتی‌بادی‌ها

آنتی‌بادی‌های مونوکلونالی که باعث می‌شوند تا تمامی سلول‌های لنفوئید یا فقط سلول‌های B یا فقط سلول‌های T تخلیه شوند، در درمان بیماری‌های التهابی به کار می‌روند. در فصل ۵، فهرستی از برخی از آنتی‌بادی‌های تخلیه کننده که در کار بالینی استفاده می‌شود قرار داده‌ایم (جدول ۳-۵ را ببینید). یک پیشرفت جدید، استفاده موفق از آنتی‌بادی ضد CD20 (ریتوکسیماب rituximab) است که تنها سلول‌های B را حذف می‌کند، و برای درمان بیماری‌هایی به کار می‌رود که قبلاً تصور می‌شد به طور عمده توسط التهاب با واسطهٔ سلول T ایجاد می‌شوند. این درمان تأثیر خود را در برخی بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید (RA) و مالتیپل اسکلروزیس (MS) نشان داده است. اثربخشی آنتی CD20 را ممکن است به نقش سلول‌های B به عنوان سلول‌های عرضه کننده آنتی‌ژن (APC) در پاسخ‌های سلول T، به ویژه در تولید و حفظ سلول‌های T خاطره مرتبط دانست. پلاسمافرز برای حذف اتوآنتی‌بادی‌های در گردش و کمپلکس‌های ایمنی مورد استفاده قرار گرفته است.

سایر عوامل بیولوژیک

CTLA4-Ig، یک پروتئین فیوژن که از دومن خارج سلولی CTLA-4 و قسمت IgG Fc ساخته شده است، کمک محرک‌های B7 را مهار می‌کند (فصل ۹) و جهت درمان آرتریت روماتوئید و رد پیوند مورد تأیید قرار گرفته است. آنتی‌بادی‌های بر ضد اینتگرین‌ها برای مهار مهاجرت لکوسیت به بافت‌ها، مخصوصاً سیستم اعصاب مرکزی (CNS) در بیماران مبتلا به مالتیپل اسکلروزیس (anti-VLA-4) و روده در بیماران IBD مورد استفاده قرار گرفته‌اند.

IgG داخل وریدی

ایمونوگلبولین داخل وریدی Pooled IgG شده از دهنده‌های سالم (IVIG) است که به صورت داخل وریدی تجویز می‌شود. IVIG اثرات مفیدی در برخی بیماری‌های خودایمن مانند ایمیون ترومبوسیتوپنی و آنمی همولیتیک دارند. روشن نیست که چگونه این عامل، که محتوی IgGهای بسیاری با ویژگی‌های نامشخص است از واکنش‌های ازدیاد حساسیت جلوگیری می‌کند؛ یک احتمال این است که IgG به پذیرنده مهاری Fc (FcγRIIB) روی لنفوسیت‌های B (فصل ۱۲ را ببینید) و سلول‌های دندریتیک متصل می‌شود و بنابراین

جدول ۵-۱۹. نمونه‌هایی از آنتاگونیست‌های سایتوکاین‌ها در کاربرد بالینی یا کارآزمایی بالینی

سایتوکاین یا پذیرنده هدف‌گیری شده	اثرات بیولوژیک پیش‌بینی شده آنتاگونیست	کاربردهای بالینی
TNF	مهاجرت لکوسیتی به مناطق التهاب را مهار می‌کند.	آرتریت روماتوئید، پسوریازیس، بیماری التهابی روده
IL-1	مهاجرت لکوسیتی به مناطق التهاب را مهار می‌کند.	سندرم‌های خودالتهابی نادر، نقرس شدید، آرتریت روماتوئید
پذیرنده IL-6	مهار التهاب، پاسخ‌های آنتی‌بادی؟	آرتریت ایدیوپاتیک جوانان، آرتریت روماتوئید
IL-17	فراخوانی لکوسیتی به مناطق التهاب را مهار می‌کند.	پسوریازیس
پذیرنده IL-17	مهاجرت لکوسیتی به مناطق التهاب را مهار می‌کند	پسوریازیس
زنجیره p40 از IL-12 و IL-23	پاسخ‌های Th1 و Th17 را مهار می‌کند.	بیماری التهابی روده، پسوریازیس
پذیرنده IL-2 (CD25)	تکثیر سلول T با واسطهٔ IL-2 را مهار می‌کند.	رد حاد پیوند
BAFF	کاهش بقای لنفوسیت‌های B	لوپوس اریتماتوز سیستمیک

این جدول فهرستی از مثال‌های آنتاگونیست‌هایی بر علیه سایتوکاین‌ها است (آنتی‌بادی یا پذیرنده‌های محلول) که برای کاربرد بالینی یا کارآزمایی‌ها مورد قبول قرار گرفته‌اند. آنتی‌بادی‌های منوکلونال اختصاصی برای هر یک از اهداف لیست شده در استفاده بالینی هستند؛ پذیرنده محلول TNF و آنتاگونیست‌های پذیرنده IL-1 نیز مورد استفاده قرار گرفته‌اند.BAFF: B cell activating factor; IL: interleukin; TNF: tumor necrosis factor

تولید اتوآنتی‌بادی و پاسخ‌های التهابی را تضعیف می‌کند. IVIG همچنین می‌تواند با آنتی‌بادی‌های پاتوژنیک برای اتصال به پذیرنده Fc نوزادی (FcRn)، که در بالغین برای محافظت آنتی‌بادی‌ها از کاتابولیسم عمل می‌کند، رقابت کند (فصل ۵ را ببینید)، که منجر به کاهش نیمه‌عمر آنتی‌بادی‌های پاتوژنیک می‌شود.

درمان‌های القاءکننده تولرانس

تلاش‌های مستمر برای درمان‌های اختصاصی بیشتر برای بیماری‌های التهابی ایجاد شده به واسطه ایمنی آداپتیو، همانند القاء تحمل در سلول‌های T ایجادکننده بیماری وجود دارد. مالتیپل اسکلروزیس و دیابت نوع ۱، دو بیماری هستند که در آنها آنتی‌ژن‌های هدف تعریف شده‌اند؛ در هر دو بیماری، کارآزمایی‌های بالینی در حال انجام می‌باشند که در آنها آنتی‌ژن‌ها (به ترتیب پپتیدهای پروتئین اصلی میلین [MBP] و انسولین) به روش‌هایی به بیماران تجویز می‌شوند که باعث مهار لنفوسیت‌های اختصاصی این آنتی‌ژن‌ها شوند. خطری که همراه با بسیاری از درمان‌هایی که اجزاء مختلف سیستم ایمنی را مهار می‌کنند این است که درمان‌ها با عملکرد طبیعی سیستم ایمنی در مبارزه با میکروب‌ها تداخل می‌کنند و بنابراین افراد را مستعد عفونت‌ها می‌نمایند. تحمل اختصاصی آنتی‌ژن با هدف قرار دادن انتخابی لنفوسیت‌های ایجادکننده بیماری از این مشکل جلوگیری می‌کند.

توجهی نیز در به کار بردن دانش‌مان در زمینهٔ سلول‌های T تنظیمی (Tregs) جهت درمان بیماری‌های التهابی وجود دارد. کارآزمایی‌های بالینی متعددی که در حال انجام می‌باشند، سلول‌های T تنظیمی (Treg) بیماران را جدا نموده و آنها در محیط کشت توسعه داده و فعال می‌کنند، و سپس به بدن فرد بیمار برمی‌گردانند. رویکرد دیگری که جهت درمان بیماران انجام می‌شود، استفاده از مقادیر کم از IL-2 می‌باشد، که انتظار می‌رود باعث فعال شدن و حفظ بیشتر سلول‌های Treg نسبت به سلول‌های مجری گردد، یا IL-2ای که جهت اتصال ترجیحی به CD25 دچار موتاسیون گشته است، زنجیره پذیرنده IL-2 که به طور ثابت و به مقدار زیادی بر روی Tregها بارز می‌گردد.

بیماری‌های ایمونولوژیک انتخابی: پاتوژنز و راهبردهای درمانی

در بخش بعدی، ما پاتوژنز بیماری‌های انتخاب شده که توسط آنتی‌بادی‌ها و سلول‌های T ایجاد می‌شوند و کاربرد

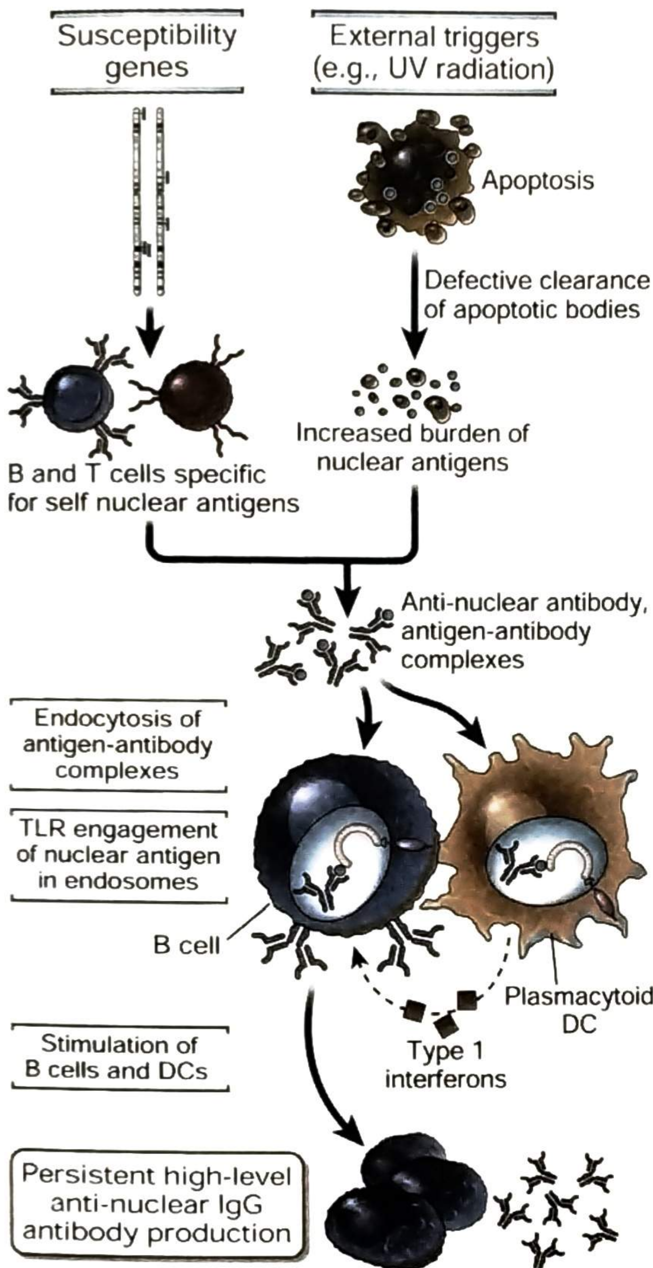
درمان‌های جدید برای این بیماری‌ها را توصیف می‌کنیم. هدف از این بحث بیان جزئیات بالینی نیست، بلکه تمرکز بر روی توصیف چگونگی واکنش‌های ایمنی غیرطبیعی در بیماری می‌باشد.

لوپوس اریتماتوز سیستمیک (SLE): نمونه اصلی بیماری با واسطه کمپلکس ایمنی

SLE یک بیماری خودایمن چندسیستمی مزمن با دوره‌های بهبودی و عود است که به طور عمده زنان را با میزان بروز ۱ در ۷۰۰ بین سنین ۲۰ تا ۶۰ سالگی در ایالت متحده گرفتار می‌کند (تقریباً ۱ در ۲۵۰ بین زنان سیاه‌پوست) و نسبت ابتلا زن به مرد، ۱۰ به ۱ می‌باشد. SLE به عنوان یک بیماری کمپلکس ایمنی انسانی کلاسیک در نظر گرفته می‌شود. تظاهرات بالینی اصلی، راشهای جلدی، التهاب مفصل (arthritis) و گلومرولونفریت هستند ولی آنمی همولیتیک، ترومبوسیتوپنی و اختلالات عصبی روانی نیز شایع می‌باشند. در بیماران مبتلا به SLE، اتوآنتی‌بادی‌های بسیار متنوعی یافت می‌شوند. متداول‌ترین آنها آنتی‌بادی‌های ضد هسته به ویژه آنتی‌بادی‌های ضد ـ DNA می‌باشند، بقیه شامل آنتی‌بادی‌هایی بر علیه ریبونوکلئوپروتئین‌ها، هیستون‌ها و آنتی‌ژن‌های هستک هستند. کمپلکس‌های ایمنی تشکیل شده از این اتوآنتی‌بادی‌ها و آنتی‌ژن‌های اختصاصی آنها مسئول ایجاد گلومرولونفریت، آرتریت و واسکولیت می‌باشد که شریان‌های کوچک و مویرگ‌های سراسر بدن را گرفتار می‌کند. آنمی همولیتیک و ترومبوسیتوپنی به ترتیب در نتیجه تولید اتوآنتی‌بادی‌هایی علیه گلبولهای قرمز و پلاکت‌ها به وجود می‌آیند. آزمون تشخیصی اصلی برای بیماری، حضور آنتی‌بادی‌های ضد هسته‌ای است؛ آنتی‌بادی‌های تولیدشده علیه DNA دورشته‌ای طبیعی برای SLE اختصاصی می‌باشد.

پاتوژنز لوپوس اریتماتوز سیستمیک

در بیماری SLE عوامل ژنتیکی و محیطی در شکست تولرانس لنفوسیت‌های B و T خودواکنشگر نقش دارند. در بین فاکتورهای ژنتیکی، توارث آلل‌های خاص HLA (آنتی‌ژن لکوسیتی انسان) جای دارند. خطر نسبی (relative risk) ابتلا به بیماری برای افرادی که دارای HLA-DR2 یا



شکل ۱۰-۱۹. یک مدل برای پاتوژنز لوپوس اریتماتوز سیستمیک. در این مدل فرضی، ژن‌های مستعدکننده متعدد در حفظ تحمل به خود مداخله می‌کنند و محرک‌های خارجی منجر به تداوم آنتی‌ژن‌های هسته‌ای می‌شوند. نتیجه یک پاسخ آنتی‌بادی بر علیه آنتی‌ژن‌های هسته‌ای خودی است که با فعال‌سازی وابسته به TLR سلول‌های دندریتیک و سلول‌های B توسط اسیدهای نوکلئیک و تولید اینترفرون‌های نوع ۱ تشدید می‌شود. IgG: immunoglobuline G, UV: ultraviolet.

HLA-DR3 هستند، ۲ تا ۳ برابر می‌باشد. اگر هر دو هاپلوتیپ وجود داشته باشد، خطر نسبی odds ratio در حدود

۵ خواهد بود. کمبودهای ژنتیکی پروتئین‌های اجزای مسیر کلاسیک کمپلمان به ویژه C1q، C2 یا C4 در حدود ۵٪ بیماران مبتلا به SLE دیده می‌شود. کمبودهای کمپلمان باعث پاکسازی ناقص کمپلکس‌های ایمنی و سلول‌های آپوپتوتیک و شکست تحمل سلول‌های B می‌شوند. یک پلی‌مرفیسم در پذیرنده Fc مهاری FcγRIIB در برخی از بیماران توصیف شده است؛ این پلی‌مورفیسم ممکن است در کنترل ناکافی فعال‌شدن سلول B یا نقص در کاهش پاسخ‌های التهابی در سلول‌های ایمنی ذاتی نقش داشته باشد. بسیاری از ژن‌های دیگر با مطالعات همبستگی گسترده ژنومی (genome-wide association) مشخص شده‌اند و نقش برخی از اینها مانند فسفاتاز PTPN22 در فصل ۱۵ شرح داده شده است. عوامل محیطی از جمله در معرض بودن با اشعه ماوراء بنفش (UV) فرض شده است که به مرگ آپوپتوتیک سلول‌های پوست و آزادسازی آنتی‌ژن‌های هسته‌ای می‌انجامد.

دو مشاهده منجر به فرضیه‌های جدیدی از پاتوژنز SLE شد. اول این که مطالعات در بیماران آشکار نموده که سلول‌های خونی، یک ویژگی مولکولی جالبی (الگوی بروز ژنی) را نشان می‌دهند که نشانگر برخورد با IFN-α است، IFN-α یک اینترفرون نوع ۱ است که عمدتاً توسط سلول‌های دندریتیک پلاسماسیتوئید تولید می‌شود. برخی مطالعات نشان داده‌اند که سلول‌های دندریتیک پلاسماسیتوئید از بیماران SLE، مقادیر غیرطبیعی بالای IFN-α را تولید می‌کنند. دوم این که مطالعات در مدل‌های حیوانی نشان داده‌اند که پذیرنده‌های شبه تول (TLRs)، که DNA و RNA را شناسایی می‌کنند، مخصوصاً TLR9 که DNA و TLR7 که RNA را شناسایی می‌کنند، نقشی را در فعال‌سازی سلول‌های B اختصاصی برای آنتی‌ژن‌های هسته‌ای خودی بازی می‌کنند. بر پایه این مطالعات، یک مدل برای پاتوژنز SLE پیشنهاد شده است (شکل ۱۰-۱۹). براساس این مدل، تابیدن اشعه UV و سایر صدمات محیطی منجر به آپوپتوز سلول‌ها می‌شوند. پاکسازی ناکافی هسته این سلول‌ها، که قسمتی به دلیل نقایص مکانیسم‌های پاکسازی همانند پروتئین‌های کمپلمان و نوکلئازهایی نظیر TREX1 می‌باشد، منجر به افزایش سطح آنتی‌ژن‌های هسته‌ای می‌گردد. پلی‌مورفیسم در ژن‌های متعدد مستعدکننده برای لوپوس منجر به ضعف توانایی برای حفظ تحمل خودی در لنفوسیت‌های B و T می‌شود که به این دلیل، لنفوسیت‌های خود واکنشگر عملکردی باقی می‌مانند. اختلال در تحمل سلول B ممکن است به دلیل وجود نقایصی در ویرایش پذیرنده یا در حذف سلول‌های B نابالغ در مغز استخوان یا در تحمل محیطی باشد. سلول‌های B خوواکنشگر که تحمل در آنها ایجاد نشده است، توسط آنتی‌ژن‌های هسته‌ای خودی تحریک می‌شوند و آنتی‌بادی‌هایی علیه آنتی‌ژن‌ها تولید می‌شوند. کمپلکس‌های آنتی‌ژن‌ها و آنتی‌بادی‌ها به پذیرنده‌های Fc روی سلول‌های دندریتیک و به پذیرنده آنتی‌ژنی روی سلول‌های B متصل می‌شوند و ممکن است به داخل اندوزوم‌ها فرو برده شوند. اجزاء اسید نوکلئیک، TLR های اندوزومی را درگیر می‌کنند و سلول‌های B را تحریک می‌کنند تا اتوآنتی‌بادی‌ها را تولید کنند و سلول‌های دندریتیک، مخصوصاً سلول‌های دندریتیک پلاسماسیتوئید را فعال می‌کنند تا IFN-α تولید کنند که پاسخ ایمنی را باز هم افزایش می‌دهد و ممکن است آپوپتوز بیشتری ایجاد کند. نتیجه خالص، یک سیکل آزادسازی آنتی‌ژن و فعال‌سازی ایمنی است که به تولید اتوآنتی‌بادی‌های با میل پیوندی بالا می‌انجامد.

درمان‌های جدید برای لوپوس اریتماتوز سیستمیک

پیشرفت‌های اخیر در شناخت از SLE ما را به رویکردهای درمانی جدید هدایت می‌کند اما موفقیت چندانی به دست نیامده است. توجه بسیار زیادی به حذف سلول‌های B با استفاده از یک آنتی‌بادی بر ضد پروتئین CD20 روی سطح سلول‌های B وجود دارد. اما کارآزمایی‌های بالینی با استفاده از آنتی‌بادی ضد CD20 موفقیت‌های کمی داشته است. در حال حاضر یک آنتی‌بادی که فاکتور رشد سلول B، BAFF را مهار می‌کند برای درمان SLE مورد تأیید قرار گرفته است ولی تنها کارایی متوسطی داشته است. رویکردهای دیگری که مورد آزمایش قرار گرفته‌اند شامل ترکیبی از تخلیه سلول B به همراه تخلیه پلاسماسل‌های با عمر طولانی به وسیلهٔ مهارکننده‌های پروتئازوم (که منجر به تجمع پروتئین‌های بد تاخورده و در نهایت مرگ سلول می‌گردد) و همچنین

فعال‌سازی سلول‌های Treg با استفاده از تجویز دوز کم IL-2 به بیماران می‌باشد (فصل ۱۵ را ببینید). برخلاف درگیری IFN-α در این بیماری، در کارآزمایی‌های بالینی، سودمندی آنتی‌بادی‌ها علیه IFN-α و یا پذیرنده آن موفقیت‌آمیز نبوده است.

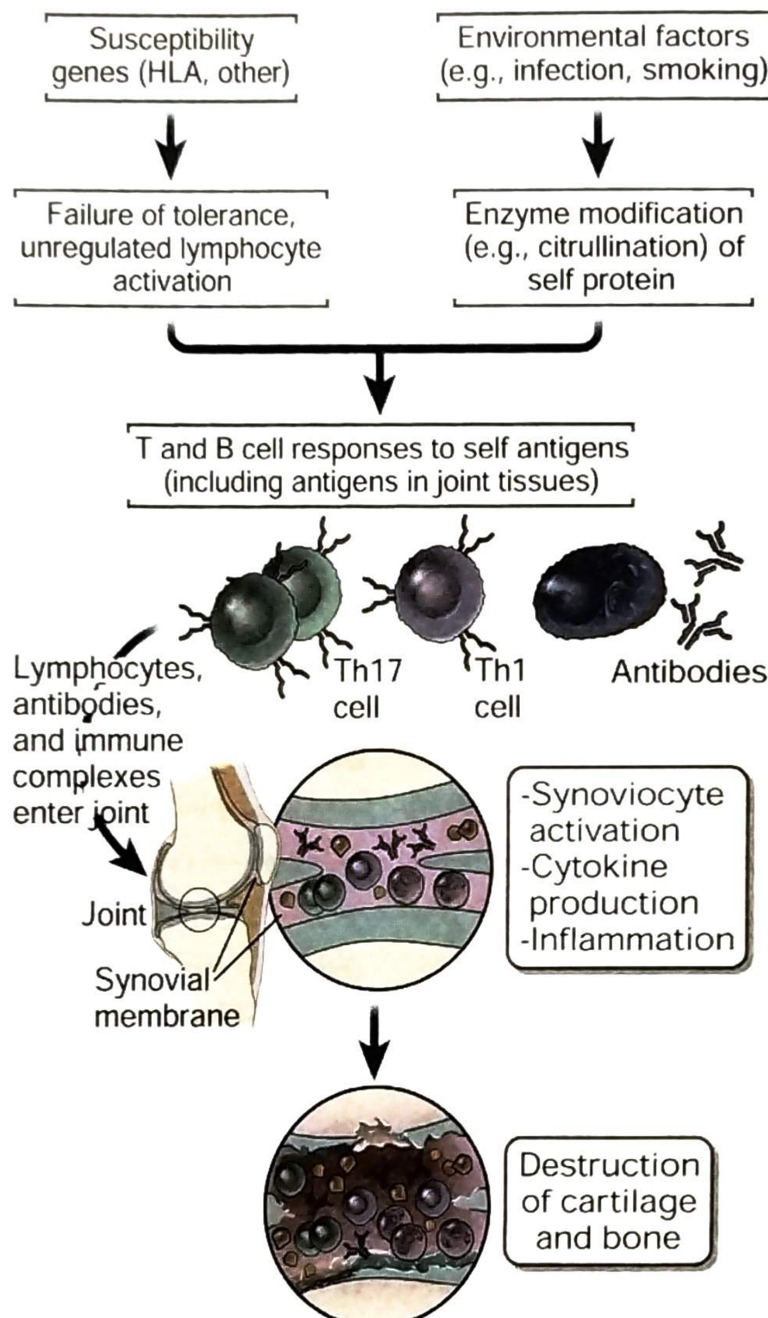
آرتریت روماتوئید (RA)

RA یک بیماری التهابی است که مفاصل کوچک و بزرگ اندام‌ها شامل انگشتان دست و پا، مچ‌ها، شانه، زانوها و قوزک پاها را گرفتار می‌کند. بیماری با التهاب سینوویوم همراه با تخریب غضروف مفاصل و استخوان مشخص می‌شود، به طوری که نمای مرفولوژیک آن نشان‌دهندهٔ یک پاسخ ایمنی موضعی می‌باشد. هر دو دسته پاسخ‌های ایمنی سلولی و هومورال می‌توانند در پیشرفت سینوویت نقش داشته باشند. سلول‌های $CD4^+$ Th1 و Th17، لنفوسیت‌های B فعال‌شده، پلاسماسل‌ها، ماکروفاژها و نیز دیگر سلول‌های التهابی در سینوویوم ملتهب یافت می‌شوند و در موارد شدید ممکن است فولیکول‌های لنفاوی نیز وجود داشته باشند که به خوبی شکل گرفته‌اند و دارای مراکز زایگر هستند (اندام‌های لنفاوی ثالثیه نامیده می‌شوند). سایتوکاین‌های مختلف شامل IL-1، IL-8، TNF، IL-6، IL-17 و IFN-γ در مایع سینوویال (مفصلی) یافت شده‌اند. اعتقاد بر این است که سایتوکاین‌ها لکوسیت‌ها را فراخوانی می‌کنند و محصولات آنها آسیب بافتی ایجاد می‌کنند و سلول‌های سینوویال مقیم را فعال می‌کنند تا آنزیم‌های پروتئولیتیک نظیر کلاژناز را تولید کنند که سبب تخریب غضروف، رباطها و تاندون‌های مفاصل می‌شوند. تخریب استخوان در آرتریت روماتوئید ناشی از افزایش فعالیت استئوکلاست در مفاصل می‌باشد و احتمالاً با تولید یک سایتوکاین از خانواده TNF یعنی لیگاند RANK (Receptor activator of nuclear factor κB) به وسیله سلول‌های T فعال ارتباط دارد. لیگاند RANK به RANK که یک عضو از خانواده پذیرنده TNF بر سطح سلول‌های پیش‌ساز استئوکلاست است، اتصال می‌یابد و باعث القای تمایز و فعال‌شدن این سلول‌ها می‌گردد. عوارض سیستمیک RA شامل واسکولیت که احتمالاً به وسیلهٔ کمپلکس‌های ایمنی به وجود می‌آید و نیز آسیب ریوی به همراه فیبروز می‌باشد.

اگرچه تأکید بسیاری در مطالعات RA بر نقش سلول‌های T بوده است، ولی آنتی‌بادی‌ها نیز ممکن است در تخریب مفصل نقش داشته باشند. سلول‌های B فعال و پلاسماسل‌ها معمولاً در سینوویوم مفاصل مبتلا حضور دارند. بیماران غالباً آنتی‌بادی‌های گردشی از نوع IgM یا IgG دارند که با نواحی Fc (و به ندرت Fab) مولکول‌های IgG خودی واکنش نشان می‌دهند. این اتوآنتی‌بادی‌ها به نام فاکتورهای روماتوئیدی نامیده می‌شوند و حضور آنها به عنوان یک تست تشخیصی برای RA به کار می‌رود. یک نوع دیگر آنتی‌بادی که حداقل در بیش از نیمی از بیماران یافت شده است برای پروتئین‌های سیترولینه اختصاصی می‌باشد (این آنتی‌بادی‌ها تحت عنوان آنتی‌بادی‌های ضد پروتئین سیترولینه شده (anti-citrulinated protein antibodies) یا ACPAs نامیده می‌شوند به این علت که این آنتی‌بادی‌ها با اتصال به پپتیدهای سیترولینه ارزیابی می‌شوند). این آنتی‌ژن‌هایی که به طریق شیمیایی تغییر یافته‌اند از پروتئین‌هایی مانند ویمنتین (vimentin) و فیبرینوژن مشتق می‌شوند، که در یک محیط التهابی با تبدیل آنزیمی واحدهای آرژنین به سیترولین تغییر می‌یابند. در حدود ۶۰ تا ۸۰ درصد بیماران RA دارای فاکتور روماتوئید و یا ACPAs بوده و گفته می‌شود که این بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید seropositive هستند، که از فرم non-seropositive شدیدتر می‌باشد. بسیاری از افراد seropositive فاقد علامت مطالعه شده‌اند و مشاهده شده است که این بیماری به طور تدریجی ایجاد می‌شود. هر دو نوع آنتی‌بادی مارکر تشخیصی بوده و ممکن است در تشکیل کمپلکس‌های ایمنی پاتوژنیک شرکت کنند.

پاتوژنز آرتریت روماتوئید

همانند سایر بیماری‌های خودایمن، RA یک اختلال پیچیده است که در آن فاکتورهای ژنتیکی و محیطی در شکست تحمل به آنتی‌ژن‌های خودی مشارکت می‌کنند. ویژگی (specificity) سلول‌های T و B پاتوژنیک هنوز ناشناخته است، اگرچه هر دو دسته سلول‌های T و B که پروتئین‌های سیترولینه را تشخیص می‌دهند، شناسایی شده‌اند. استعداد ابتلا به آرتریت روماتوئید با هاپلوتیپ HLA-DR4 و تعداد کمی از الل‌های دیگر HLA-DR ارتباط دارد، که تمامی آنها



شکل ۱۱-۱۹. یک مدل برای پاتوژنز آرتریت روماتوئید. براساس این مدل، پروتئین‌های سیترولینه که توسط محرک‌های محیطی القاء می‌شوند، پاسخ‌های سلول T و آنتی‌بادی را در افراد مستعد از نظر ژنتیکی القاء می‌نمایند. سلول‌های T و آنتی‌بادی‌ها به مفاصل وارد می‌شوند، به پروتئین‌های خودی پاسخ می‌دهند و باعث آسیب بافتی عمدتاً با ترشح سایتوکاین و احتمالاً با مکانیسم‌های اجرایی وابسته به آنتی‌بادی می‌شوند. تغییرات پروتئینی به جز سیترولینه‌شدن نیز می‌توانند همین نتیجه را داشته باشند. HLA: Human leukocyte antigen

یک قطعه ۵ واحدی (اسید آمینه) مشترک (که shared epitope نامیده می‌شود) در شیار اتصالی به پپتید دارند. مطالعات اخیر همبستگی گسترده ژنومی (genome-wide association) تعداد زیادی از ژن‌هایی که پلی‌مورفیسم آنها با RA ارتباط دارد را نشان داده‌اند. یک ارتباط با ژن کدکننده یک تیروزین فسفاتاز به نام PTPN22 وجود دارد که در فصل ۱۵ بحث شده است.

شناخت ACPAها به ایده‌های جدیدی در مورد پاتوژنز RA انجامیده است (شکل ۱۱-۱۹). برخی از اولین آنتی‌بادی‌های ACPA از ایزوتایپ IgA هستند، از این رو

فرض می‌شود که این بیماری در نواحی مخاطی، از جمله مجاری تنفسی، آغاز شده است. براساس یک مدل، آسیب‌های محیطی همانند سیگارکشیدن و بعضی عفونت‌ها، باعث القای سیترولینه‌شدن پروتئین‌های خودی می‌شوند که منجر به ایجاد اپی‌توپ‌های آنتی‌ژنی جدید می‌شود. این اپی‌توپ‌هایی که از نظر شیمیایی تغییر یافته‌اند، به عنوان نئوآنتی‌ژن مطرح بوده که به طور طبیعی بارز نمی‌شوند، و به همین دلیل بر علیه این آنتی‌ژن‌ها تحمل وجود ندارد. افرادی که دارای الل‌های HLAای هستند که قادر به عرضه این اپی‌توپ‌ها می‌باشند، پاسخ‌های سلول T و آنتی‌بادی بر علیه پروتئین‌ها ایجاد می‌کنند. اگر این پروتئین‌های خودی تغییر یافته در مفاصل حضور داشته باشند، سلول‌های T و آنتی‌بادی‌ها به مفاصل حمله می‌کنند. سلول‌های Th17 و احتمالاً Th1 سایتوکاین‌هایی را ترشح می‌کنند که لکوسیت‌ها را به مفاصل فرا می‌خوانند و سلول‌های سینوویال را فعال می‌کنند تا کلاژنازها و سایر آنزیم‌ها را تولید کنند. نتیجه اصلی، تخریب پیشرونده غضروف و استخوان است. پاسخ‌های ایمنی مزمن در مفاصل ممکن است منجر به تشکیل بافت‌های لنفاوی ثالثیه در سینویوم شوند و این بافت‌ها احتمالاً واکنش التهابی موضعی را حفظ و گسترش می‌دهند.

درمان‌های جدید برای آرتریت روماتوئید

شناخت نقش مرکزی سلول‌های T و سایتوکاین‌ها در بیماری به پیشرفت قابل توجهی در درمان منجر شده است که در آن مولکول‌های اختصاصی براساس فهم علمی مورد هدف قرار می‌گیرند. در بین این درمان‌های جدید، مهمترین آنها آنتاگونیست‌های TNF هستند که دورهٔ بیماری را در بسیاری از بیماران از یک تخریب مفصلی پیشرونده و غیرقابل تغییر به یک التهاب مزمن پیش‌رونده آرام اما قابل کنترل تغییر داده‌اند. در طی ۵ تا ۱۰ سال گذشته، درمان‌های هدفمند متنوع دیگری ایجاد شده‌اند. بلوکه کردن سایتوکاین‌هایی به غیر از TNF نیز مؤثر بوده است که شامل یک آنتی‌بادی که پذیرنده IL-6 را بلوکه می‌کند، یک آنتاگونیست IL-1 و نیز یک مولکول کوچکی که سیگنال‌رسانی JAK را مهار می‌کند. ممانعت از فعال شدن سلول T، با بلوکه کردن تحریک کمکی B7:CD28 توسط CTLA4-Ig انجام می‌شود (فصل ۹ را ببینید). تخلیه سلول B با استفاده از آنتی‌بادی ضد CD20 نیز مؤثر بوده است اگرچه، مکانیسم‌های زمینه‌ای این اثر به خوبی درک نشده است.

مالتیپل اسکلروزیس

مالتیپل اسکلروزیس (MS) یک بیماری خودایمن در CNS است که در آن سلول‌های $T\ CD4^+$ از زیررده‌های Th1 و Th17 بر علیه آنتی‌ژن‌های میلین خودی واکنش می‌دهند که منجر به التهاب همراه با فعال‌شدن ماکروفاژها در اطراف اعصاب در مغز و طناب نخاعی، تخریب میلین، اختلالات هدایت عصبی و نقایص نورولوژیک می‌شوند. این بیماری شایع‌ترین بیماری نورولوژیک در بالغین جوان است. در مشاهدات پاتولوژی، التهاب در ماده سفید سیستم اعصاب مرکزی (CNS) و از دست‌رفتن میلین دیده می‌شود. علایم بالینی آن ضعف، فلج و علایم چشمی می‌باشند که تشدید (exacerbation) و تخفیف (remission) می‌یابند؛ تصویربرداری از CNS در بیماران با بیماری فعال، تشکیل مکرر ضایعات جدید را نشان می‌دهد.

MS با انسفالومیلیت خودایمن تجربی (EAE) در موش، موش صحرائی و خوکچهٔ هندی و پریمات‌های غیرانسان، مدل‌سازی می‌شود که احتمالاً شناخته شده‌ترین مدل‌های تجربی یک بیماری خودایمن مختص عضو هستند که منحصراً توسط لنفوست‌های T ایجاد می‌شوند. EAE را می‌توان با ایمونیزه کردن حیوانات توسط آنتی‌ژن‌هایی که به طور طبیعی در میلین سیستم عصبی مرکزی (CNS) وجود دارند نظیر پروتئین اصلی میلین، (myelin basic protein [MBP])، پروتئین پروتئولیپید (proteolipid protein) و گلیکوپروتئین اولیگودندروسیت میلین، (myelin oligodendrocyte glycoprotein) به همراه ادجوان حاوی مایکوباکتریوم کشته شده با حرارت، که برای تحریک پاسخ‌های قوی سلول T مورد نیاز است، ایجاد کرد. در حدود ۱ تا ۲ هفته بعد از ایمونیزاسیون، حیوانات به انسفالومیلیت مبتلا می‌شوند که با ارتشاح‌های متشکل از لنفوسیت‌ها و ماکروفاژها در اطراف عروق در ماده سفید CNS و متعاقب آن از دست‌رفتن میلین مشخص می‌شود. ضایعات نورولوژیک می‌توانند خفیف و خودمحدود شونده یا مزمن و عودکننده باشند. این ضایعات منجر به فلج پیش‌رونده یا عودکننده و

تخفیف‌یابنده می‌شوند. بیماری می‌تواند توسط سلول‌های T از حیوانات بیمار به حیوانات سالم منتقل شود. اگرچه آنتی‌بادی‌های ضد آنتی‌ژن‌های میلینی در بیماران و همچنین مدل‌های حیوانی یافت شده‌اند، اهمیت پاتوژنیک این آنتی‌بادی‌ها مشخص نشده است.

پاتوژنز مالتیپل اسکلروزیس

شواهد بسیاری وجود دارد که EAE توسط سلول‌های Th1 $CD4^+$ و Th17 اختصاصی برای آنتی‌ژن‌های پروتئینی در میلین به‌وجود می‌آید. به علت شباهت با بیماری تجربی، اعتقاد بر این است که MS نیز توسط سلول‌های Th1 و Th17 اختصاصی میلین به وجود می‌آید و این سلول‌ها در بیماران شناسایی شده‌اند و از خون و CNS جدا شده‌اند. این که چگونه این سلول‌ها در بیماران فعال شده‌اند به صورت یک معما باقی مانده است. یک تئوری این است که یک عفونت، به احتمال بسیار زیاد یک عفونت ویروسی، سلول‌های T واکنش دهنده علیه میلین خودی را توسط پدیده تقلید مولکولی فعال می‌کند (فصل ۱۵ را ببینید). تحمل به خود می‌تواند به علت توارث ژن‌های مستعدکننده از بین برود. دوقلوهای همسان ۲۵ تا ۳۰ درصد احتمال ابتلا همزمان به MS را دارند، در حالی که دوقلوهای ناهمسان ۶ درصد احتمال ابتلا همزمان را دارند. این مشاهدات به نقش فاکتورهای ژنتیکی در ایجاد بیماری اشاره می‌کند و اما هم‌چنین بیانگر این است که ژنتیک فقط می‌تواند در بخشی از خطر ایجاد بیماری شرکت داشته باشد. پلی‌مرفیسم‌های ژنتیکی در ارتباط با MS شامل لوکوس HLA می‌باشد که HLA-DRB1*1501 بیشترین ارتباط را دارد. مطالعات همبستگی گسترده ژنومی (Genome-wide association) و دیگر آنالیزهای ژنومی نشان داده‌اند که بیش از ۱۰۰ واریانت ژنتیکی وجود دارد که در خطر ایجاد بیماری شرکت می‌کنند، و اکثراً نقشه این ژن‌ها در قسمت عملکردی سیستم ایمنی واقع شده است. یک همبستگی جالب با یک پلی‌مورفیسم در ناحیه غیر کدکننده از ژن زنجیره α پذیرنده IL-2، CD25، وجود دارد که این پلی‌مورفیسم ممکن است تولید و حفظ سلول‌های T مجری و یا سلول‌های T تنظیمی (Tregs) را تغییر دهد. مطالعات دیگری پیشنهاد کرده‌اند که حفظ سلول‌های T تنظیمی در خون محیطی در بیماران MS دچار نقص می‌باشد، اما این که به چه میزان این مسئله در شکست تحمل به خود مشارکت می‌کند شناخته نشده است. هنگامی که سلول‌های T اختصاصی میلین فعال می‌شوند، به CNS مهاجرت می‌کنند، جایی که با پروتئین‌های میلین برخورد می‌کنند و سایتوکاین‌هایی را آزاد می‌کنند که ماکروفاژها و سلول‌های T بیشتری را فرا می‌خوانند و فعال می‌کنند که این امر خود منجر به تخریب میلین می‌شود. مطالعات EAE پیشنهاد می‌کنند که این بیماری با فرآیندی به نام **گسترش اپی‌توپی (epitope spreading)** پیشرفت می‌کند (فصل ۱۵ را ببینید). تخریب بافتی به آزادشدن آنتی‌ژن‌های پروتئینی جدید و بروز اپی‌توپ‌های جدید که قبلاً پنهان بودند، منجر می‌شود و این امر سلول‌های T خودواکنشگر بیشتری را فعال می‌کند.

درمان‌های جدید برای مالتیپل اسکلروزیس

ایمونوتراپی برای MS در گذشته بر رویکردهایی تکیه داشت که اساس علمی آنها کاملاً شناخته نشده بود. این رویکردها شامل تجویز اینترفرون β است که می‌تواند پاسخ‌های سایتوکاینی را تغییر دهد و درمان با یک پلی‌مر راندوم ۴ اسید آمینه‌ای است که فرض می‌شود به مولکول‌های HLA متصل می‌شود و از عرضه آنتی‌ژن جلوگیری می‌کند. با این وجود، اخیراً روش‌های درمانی متعددی در زمینه اصلاح ایمنی و براساس اصول منطقی، گسترش یافته است. در یکی از آنها از یک آنتی‌بادی بر ضد زیرواحد $\alpha4$ از اینتگرین $\alpha4\beta1$ که VLA-4 (very late antigen 4) نیز نامیده می‌شود (فصل ۳ را ببینید)، استفاده شده است. این آنتی‌بادی مهاجرت لکوسیتی به CNS را مهار می‌کند و اثر مفید آن در بیماران مشخص شده است. با این وجود در تعداد کمی از بیماران این درمان منجر به دوباره فعال‌شدن عفونت نهفته ویروسی JC گشته است که بیماری CNS شدید و گاه کشنده‌ای را ایجاد می‌کند. یک داروی دیگر نیز اخیراً برای درمان MS تأیید شده است که با مهاجرت لکوسیتی تداخل می‌کند. این دارو که فینگولیمد (fingolimod ،FTY720) نامیده می‌شود، مسیر با واسطه اسفنگوزین ۱ فسفات در سلول‌های T، که برای خروج از بافت‌های لنفوئید لازم است، را مهار می‌کند (فصل ۳ را ببینید). در یک زیر گروه بزرگ از بیماران، حذف سلول‌های B با آنتی‌بادی‌های ضد CD20 مفید واقع شده است. این نتایج

یک نقش مهم سلول‌های B را احتمالاً به عنوان APC در فعال کردن سلول‌های T پاتوژنیک پیشنهاد می‌کند. از آنجا که MBP به عنوان یک آنتی‌ژن خودی مهم شناخته می‌شود که هدف پاسخ ایمنی در MS می‌باشد، این امید وجود دارد که تجویز پپتیدهای MBP باعث القاء تحمل اختصاصی آنتی‌ژن یا تولید سلول‌های T تنظیمی اختصاصی برای آنتی‌ژن مربوطه گردد. همچنین قابل توجه می‌باشد که اکثر روش‌های درمانی برای مراحل اولیه MS، که با التهاب مشخص می‌شود، سودمند هستند، اما در MS پیشرفته که با تخریب عصب مشخص می‌گردد و علت اصلی ناتوانی دائمی می‌باشد، مؤثر واقع نمی‌شوند. این درک از بیماری منجر به تلاش‌های جدیدی در زمینهٔ احیاء میلین‌سازی و ترمیم آکسون‌ها و نورون‌های آسیب دیده شده است.

دیابت نوع ۱

دیابت نوع ۱، که قبلاً دیابت وابسته به انسولین نامیده می‌شد، یک بیماری متابولیک چندسیستمی است که ناشی از اختلال در تولید انسولین می‌باشد و در حدود ۰/۲٪ جمعیت ایالات متحده را گرفتار می‌کند. بیشترین سن شروع بیماری ۱۱ تا ۱۲ سالگی می‌باشد. به نظر می‌رسد بروز بیماری در آمریکای شمالی و اروپا در حال افزایش است. بیماری با هیپرگلیسمی و کتواسیدوز شناخته می‌شود. عوارض مزمن دیابت، آترواسکلروز پیشرونده شریان‌هاست که منجر به نکروز ایسکمیک اندام‌ها و اندام‌های داخلی می‌شود. انسداد میکروواسکولر سبب آسیب به رتین، گلومرول‌های کلیوی و اعصاب محیطی می‌گردد. این بیماران به علت تخریب سلول‌های بتای مولد انسولین در جزایر لانگرهانس پانکراس، دچار کمبود انسولین هستند و درمان جایگزینی مداوم هورمون در آنها مورد نیاز می‌باشد. معمولاً دوران نهفته بیماری طولانی است و سال‌های بسیاری بین مرحله شروع خودایمنی و ظهور علایم بالینی طول می‌کشد، به این دلیل که حدود ۹۰٪ یا بیشتر از جزایر لانگرهانس قبل از اینکه تظاهرات بالینی دیده شوند، تخریب شده‌اند.

پاتوژنز دیابت نوع ۱

مکانیسم‌های متعددی ممکن است در تخریب سلول‌های β شرکت کنند، از جمله التهاب با واسطهٔ سلول‌های Th1 $CD4^+$ واکنش‌گر با آنتی‌ژن‌های جزیره‌ای (شامل انسولین)، لیز سلول‌های جزیره‌ای با واسطهٔ CTLها، تولید موضعی سایتوکاین‌ها (TNF و IL-1) که به سلول‌های جزیره‌ای آسیب می‌رسانند، و اتوآنتی‌بادی‌های تولیدشده بر علیه سلول‌های جزیره‌ای. در موارد معدودی که ضایعات پانکراس در مراحل فعال اولیهٔ بیماری مورد بررسی قرار گرفته‌اند، نکروز سلولی و ارتشاح لنفوسیتی شامل سلول‌های $T\ CD4^+$ و $CD8^+$ مشاهده می‌شود. این ضایعه را انسولیت (insulitis) می‌نامند. در خون این بیماران، اتوآنتی‌بادی بر علیه سلول‌های جزیره‌ای و انسولین نیز شناسایی شده است. در کودکان مستعد ابتلا به دیابت که بیماری در آنها آشکار نشده است (نظیر خویشاوندان بیماران)، حضور آنتی‌بادی‌ها بر علیه سلول‌های جزیره‌ای پیش‌بینی کنندهٔ وقوع دیابت نوع ۱ می‌باشد. یک مدل حیوانی آگاهی‌دهنده از بیماری، موش دیابتیک غیرچاق (non-obese diabetic-NOD) می‌باشد که دیابت خودبه‌خودی پیدا می‌کند. در این مدل، شواهدی از نقص بقا و عملکرد سلول‌های T تنظیمی و مقاومت سلول‌های T مجری نسبت به سرکوب توسط سلول‌های Treg وجود دارد. ایده جالب دیگری که اساساً از مدل موشی به دست می‌آید، تغییرات پس از ترجمه در آنتی‌ژن‌های جزیره است که منجر به ایجاد اپی‌توپ‌های جدید گشته که پاسخ‌های ایمنی را، مشابه با نئوآنتی‌ژن‌های بیماری RA که پیشتر بحث گردید، برمی‌انگیزند.

ژن‌های متعددی با دیابت نوع ۱ ارتباط دارند. اخیراً توجه زیادی به نقش ژن‌های HLA شده است. ۹۰ تا ۹۵ درصد از سفیدپوستان مبتلا به دیابت نوع ۱، دارای HLA-DR3 یا DR4 یا هر دو می‌باشند، در حالی که این نسبت در افراد طبیعی تقریباً ۴۰٪ می‌باشد و ۴۰ تا ۵۰٪ بیماران هتروزایگوت DR3/DR4 هستند، در حالی که این نسبت در افراد سالم ۵٪ می‌باشد. ژن‌های واقعی HLA که ممکن است در پاتوژنز بیماری نقش مهمی داشته باشند آلل‌های HLA-DQ هستند که در پیوستگی نامتعادلی (linkage disequilibrium) با آلل‌های DR می‌باشند. ژن‌های غیر HLA بسیاری نیز در بیماری مشارکت می‌کنند. اولین مورد از این ژن‌ها که کشف شد، انسولین است که تکرارهای پشت سرهم در ناحیه پروموتور آن با استعداد ابتلا به بیماری ارتباط دارد. مکانیسم این ارتباط ناشناخته است و ممکن است به

میزان بروز انسولین در تیموس مربوط باشد که تعیین می‌کند آیا سلول‌های T اختصاصی انسولین در طی بلوغ حذف خواهند شد (گزینش منفی). پلی‌مورفیسم‌های متعدد دیگری در بیماران و موش‌های NOD کشف شده‌اند که شامل ژن‌های IL-2 و CD25 می‌باشند. پلی‌مورفیسم‌های مختلف در این ژن‌ها ممکن است ریسک ایجاد بیماری را افزایش یا کاهش دهند، اما اینکه چطور این پلی‌مورفیسم‌ها پاسخ‌های سلول T را تحت تأثیر قرار می‌دهند به طور کامل مشخص نشده است. برخی مطالعات پیشنهاد کرده‌اند که عفونت‌های ویروسی (برای مثال کوکساکی ویروس B4) ممکن است قبل از آغاز دیابت نوع ۱ رخ دهند که شاید با آغاز آسیب سلولی شامل التهاب و بروز کمک محرک‌ها و تحریک پاسخ خودایمن همراه باشند. با این وجود، اطلاعات اپیدمیولوژیک پیشنهاد می‌کنند که عفونت‌های مکرر علیه دیابت نوع ۱ محافظت ایجاد می‌کنند و این موضوع شبیه مدل NOD است. در واقع، این فرضیه ارائه شده است که یک دلیل برای افزایش بروز دیابت نوع ۱ در کشورهای با درآمد بالاتر، کنترل بیماری‌های عفونی است.

درمان‌های جدید برای دیابت نوع ۱

جالبترین رویکردهای درمانی جدید برای دیابت نوع ۱ بر القای تحمل به وسیلهٔ پپتیدهای دیابتوژنیک از آنتی‌ژن‌های جزیره‌ای (همانند انسولین) و القاء یا دادن سلول‌های T تنظیمی به بیماران تمرکز دارد. این کارآزمایی‌های بالینی هنوز در مراحل اولیه هستند.

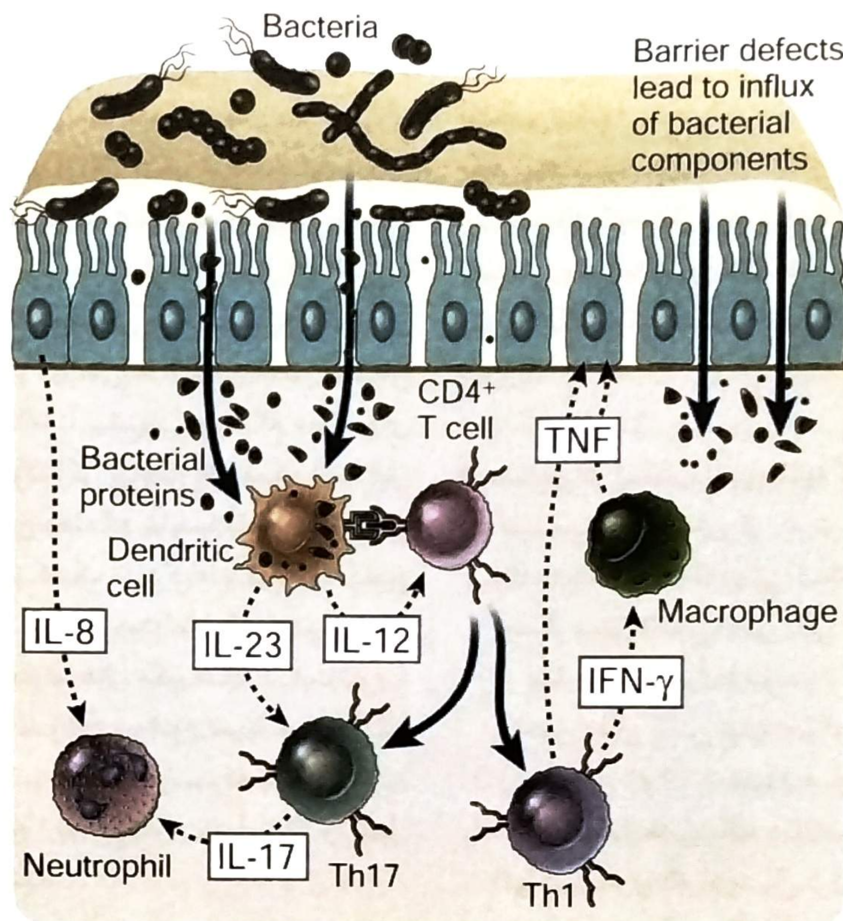
بیماری التهابی روده (inflammatory bowel disease [IBD])

IBD یک گروه ناهمگون از اختلالات است که با التهاب مزمن فروکش کننده در روده کوچک یا بزرگ مشخص می‌شوند که احتمالاً نتیجهٔ پاسخ‌های تنظیم نشده به باکتری‌های کومنسال است. دو نوع اصلی IBD شامل **بیماری کرون (Crohn's disease)**، که کل ضخامت دیواره در هر قسمت از دستگاه گوارش را می‌تواند تحت تأثیر قرار دهد اما اغلب ایلئوم انتهایی را درگیر می‌کند، و **کولیت اولسراتیو (Ulcerative colitis)** که محدود به مخاط روده بزرگ است.

پاتوژنز IBD

اگرچه علل بیماری کرون و کولیت اولسراتیو به طور کامل مشخص نشده است، شواهد مختلفی نشان می‌دهند که این بیماری‌ها نتیجهٔ نقایصی در تنظیم پاسخ‌های ایمنی به ارگانیسم‌های کومنسال روده در افرادی هستند که به طور ژنتیکی مستعد می‌باشند. شماری از ناهنجاری‌های ایمونولوژیک ممکن است در ایجاد IBD نقش داشته باشند (شکل ۱۲-۱۹).

- نقص در ایمنی ذاتی علیه کومنسال‌های روده‌ای. موتاسیون‌های از دست دادن عملکرد (loss-of-function) در ژن کدکنندهٔ NOD2 که یک حسگر سیتوپلاسمی ایمنی ذاتی است با زیرمجموعه‌ای از بیماری کرون مرتبط بوده و ممکن است منجر به کاهش دفاع ذاتی علیه میکروب‌های روده‌ای شود (فصل‌های ۴ و ۱۴ را ببینید). همچنین ممکن است بروز ناقص ملکول‌هایی مانند دیفنسین منجر به افزایش تهاجم باکتری‌های کومنسال در اپی‌تلیوم روده شود.
- پاسخ‌های غیرطبیعی Th17 و Th1. بررسی پاسخ‌های سلول T در مدل‌های حیوانی و در بیماران مبتلا به IBD نشان می‌دهد که یک پاسخ فعال Th17 در قسمت‌های درگیر شده روده وجود دارد. مطالعات ژنتیکی نشان داده‌اند که پلی‌مورفیسم‌هایی در ژن‌های کدکننده پذیرنده IL-23 منجر به افزایش ریسک ابتلا به IBD می‌گردد، هر چند اثر پلی‌مورفیسم‌ها بر بروز یا عملکرد پذیرنده شناخته نشده است. بیماری کرون با التهاب گرانولوماتوز مشتق از سلول‌های Th1 تولیدکننده IFN-γ نیز مشخص می‌گردد.
- عملکرد ناقص سلول‌های T تنظیمی. IBD ممکن است ناشی از سرکوب ناکافی پاسخ‌های ایمنی به ارگانیسم‌های کومنسال به واسطه Treg باشد. شواهدی که این فرضیه را تأیید می‌کنند در اصل از مدل‌های موشی حاصل شده‌اند که در آنها فقدان Treg منجر به کولیت شده است. در انسان موتاسیون‌های FOXP3 منجر به نقص در توسعه سلول‌های Treg و ایجاد یک بیماری به نام سندروم IPEX (immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked) می‌گردد که شامل التهاب



شکل ۱۲-۱۹. پاتوژنز فرضی بیماری کرون. باکتری‌ها از لومن روده به لامینا پروپریا وارد شده و در آنجا منجر بـه القـای تکـامل سلول‌های Th1 و Th17 می‌گردند. سایتوکاین‌های تولید شده توسط این سلول‌ها منجر به التهاب و آسیب بافتی می‌شود.

IFN-γ: Interferon-γ, TNF: tumor necrosis factor

شدید روده‌ای علاوه بر درگیری خودایمن در بسیاری از بـافت‌های دیگـر مـی‌باشد. مـوتاسیون‌های پـذیرنده IL-10، که یک سایتوکاین سرکوب کننده سیستم ایمنی بوده و توسط Tregها (و سایر سلول‌ها) تـولید مـی‌شود، منجر به کولیت شدید زودرس می‌گردد.

- پلی‌مورفیسم‌های ژن‌های مرتبط با مـاکرواتـوفاژی و پاسخ پروتئین تانخورده به استرس شبکه اندوپلاسمی از عوامل خطر برای IBD محسوب می‌شوند. ماکرواتوفاژی فـرآیـندی است کـه در آن سـلول‌ها انـدامک‌هـای سیتوپلاسمی را در داخل اتوفاگوزوم‌ها قرار داده که سپس با لیزوزوم‌ها ادغام شده و منجر به تخریب انـدامک‌هـا مـی‌گردد. واریـانت‌های ژن‌هـای اتـوفاژی (از جـمله ATG16L1 و IRGM) کـه بـا بـیماری کـرون مـرتبط هستند، اتوفاژی را در سلول‌های پانت دچار اختلال کرده و به دلایل نامشخص ایـن پـدیده تـرشح لیـزوزوم‌ها و دیفنسین‌ها را به لومن روده‌ای کاهش می‌دهد.

ایمونوتراپی برای بیماری IBD

آنتاگونیست‌های TNF اولین عوامل بیولوژیک استفاده شده در درمان IBD بودند. یافته‌های مرتبط با پاسخ‌های بیش از حد Th1 و Th17، پـایه‌ای بـرای درمـان بـیماران بـا یک آنتی‌بادی منوکلونال شد که این آنتی‌بادی به یک پلی‌پپتید مشترک (P40) در IL-23 و IL-12 مـتصل مـی‌شود. IL-23 برای پاسخ‌های به واسطه Th17، و IL-12 برای پاسخ‌های Th1 لازم هسـتند (فـصل ۱۰ را بـبینید). عـدم کـارایـی آنتاگونیست IL-17 در درمان بیماری کرون در کارآزمایی‌های

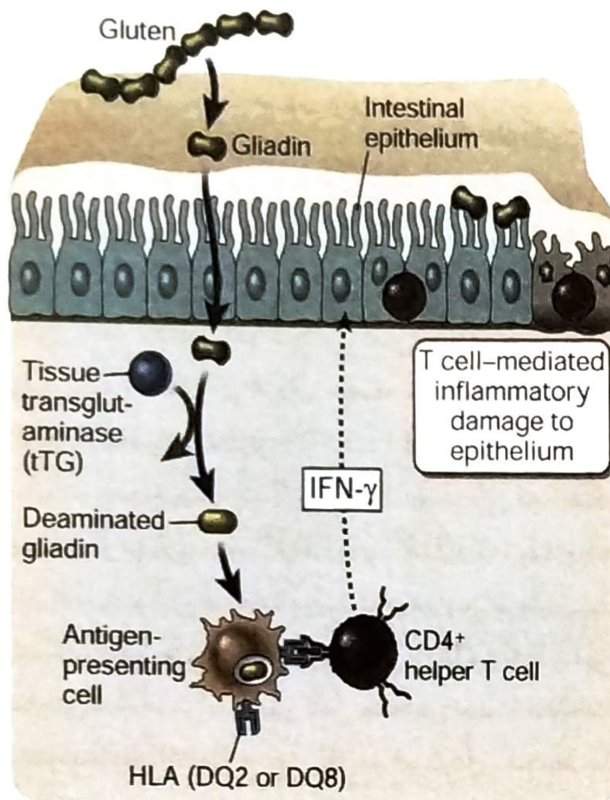
بالینی نشان داد که تولید بیش از حد IL-17 به خودی خود ممکن است مسئول این بیماری نباشد. عامل بیولوژیک دیگری که برای بیماری کرون تأیید شده است یک آنتی‌بادی منوکلونال اختصاصی علیه اینتگرین $\alpha 4\beta 7$ می‌باشد که بر روی لنفوسیت‌هایی که در روده لانه گزینی می‌کنند بارز می‌شود.

بیماری سلیاک (Celiac disease)

بیماری سلیاک (انتروپاتی حساس به گلوتن) یک بیماری التهابی مخاط روده کوچک است که به وسیله پاسخ‌های ایمنی علیه گلیادین هضم شده، که یک جزء پروتئینی اصلی از یک گروه گسترده‌تر از پروتئین‌ها به نام گلوتن موجود در گندم و سایر غلات می‌باشد، ایجاد می‌گردد. بیماری سلیاک با التهاب مزمن در مخاط روده کوچک مشخص می‌شود که منجر به آتروفی ویلی، سوءجذب (malabsorption)، و نقایص تغذیه‌ای مختلفی شده که منجر به تظاهرات خارج روده‌ای می‌گردد. بیماری با محدود کردن رژیم غذایی به غذاهای فاقدگلوتن درمان می‌شود.

پاتوژنز بیماری سلیاک

احتمالاً پاسخ‌های سلول $T\ CD4^+$ به گلیادین در پاتوژنز این بیماری دخالت دارند (شکل ۱۳-۱۹). سلول T اختصاصی علیه پپتیدهای گلیادین در بیماران مبتلا به بیماری سلیاک یافت شده است و فرآیند التهابی در روده شامل سلول‌های T و سایتوکاین‌های سلول T می‌باشد. ریسک ایجاد بیماری سلیاک به طور قوی با آلل‌های HLA-DQ2 و DQ8 مرتبط است و شواهدی وجود دارد که مولکول‌های HLA کلاس دو می‌توانند پپتیدهای گلوتن تغییر یافته را به سلول‌های $T\ CD4^+$ مخاطی در افراد مبتلا عرضه کنند. آنزیم ترانس‌گلوتامیناز ۲ (TG2) اسید آمینه طبیعی گلوتامین در پپتیدهای گلوتن را به واحدهای گلوتامیک اسید که بار منفی دارند تبدیل می‌کند. پپتیدهای با بار منفی به طور مؤثرتری به DQ2 و DQ8 متصل شده و سلول‌های T اختصاصی را فعال می‌کنند که این سلول‌ها سایتوکاین‌هایی را که در التهاب روده‌ای نقش دارند ترشح می‌کنند. بیماران آنتی‌بادی‌های IgA و IgG اختصاصی گلوتن و همچنین اتوآنتی‌بادی‌های اختصاصی علیه TG2 را تولید می‌کنند. اینکه آیا این



شکل ۱۳-۱۹. پاتوژنز فرضی بیماری سلیاک. گلیادین به یک پپتیدی تبدیل می‌شود که توسط سلول‌های دندریتیک لامینا پروپریا به لنفوسیت‌های $T\ CD4^+$ عرضه می‌گردد. سایتوکاین‌های تولید شده از سلول‌های T باعث آسیب اپی‌تلیوم روده می‌شوند.

HLA: human leukocyte antigen, IFN-γ: interferon-γ

آنتی‌بادی‌ها به توسعه بیماری کمک می‌کنند هنوز شناخته نشده است، اما این آنتی‌بادی‌ها به عنوان یک مارکر تشخیصی در این بیماری مطرح می‌باشند.

علاوه بر پاسخ‌های سلول $T\ CD4^+$، کشته‌شدن سلول‌های اپی‌تلیال روده‌ای به وسیله $CTL\ CD8^+$ و سلول‌های NK نیز ممکن است در این بیماری نقش داشته باشد، هر چند منبع پپتیدهای شناخته شده توسط CTLها یا آنچه که سلول‌های NK به آنها پاسخ می‌دهند هنوز مشخص نیست.

پسوریازیس

پسوریازیس نمونه‌ای از بیماری‌های خودایمن التهابی مزمن به واسطه IL-17 می‌باشد. این بیماری در درجه اول پوست را درگیر می‌کند، البته مفاصل و بافت‌های دیگر نیز در برخی از

موارد درگیر می‌شوند. آنتی‌ژن‌های خودی مسئول در این بیماری هنوز مشخص نشده‌اند، اما کاندیدای احتمالی شامل کاتلیسیدین (یک پروتئین ضد میکروبی) و کراتین که هر دو به وسیله کراتینوسیت‌ها تولید می‌شوند، و همچنین سایر پروتئین‌های تولید شده توسط ملانوسیت‌ها می‌باشد. پاسخ خودایمن ممکن است توسط عفونت یا محرک‌های ناشناخته دیگری آغاز شود. شواهد مختلفی نقش مرکزی سلول‌های تولیدکننده IL-17 را در التهاب حاصله نشان داده‌اند. سطوح بالای IL-17 و سایتوکاین القاکننده Th17 یعنی IL-23 در ضایعات پسوریاتیک یافت شده است، همان‌طور که تعداد زیادی از سلول‌های $T\ CD4^+$ و $T\ CD8^+$ تولیدکننده IL-17 نیز در این ضایعات وجود دارد. در این بیماری به مشارکت سلول‌های $T\gamma\delta$ تولیدکننده IL-17 و ILCs و نیز اشاره‌ای شده است اما به طور کامل مشخص نیست. مطالعات گسترده ارتباط ژنومی وجود پلی‌مورفیسم‌های مرتبط با بیماری را در ژن پذیرنده IL-23 و ژن‌های دیگر مرتبط با تکامل Th17 نشان داده‌اند. تصور می‌شود که با فعال‌شدن سلول‌های T تولیدکننده IL-17، احتمالاً به وسیله یک یا تعداد بیشتری آنتی‌ژن خودی، IL-17 تولید شده توسط این سلول‌ها التهاب را تحریک کرده و باعث فعال‌شدن سلول‌های دندریتیک شده تا TNF و دیگر سایتوکاین‌های القا کننده Th17 را تولید کنند. این واکنش یک چرخه معیوب از التهاب مداوم را تنظیم می‌کند. درمان‌های بیولوژیک مؤثر جدیدی بر پایه این مدل توسعه یافته‌اند. اولین این درمان‌ها که در این بیماری مورد استفاده قرار گرفتند، آنتاگونیست‌های TNF بودند. درمان‌های بعدی شامل یک آنتی‌بادی اختصاصی علیه زنجیره P40 مشترک در IL-12 و IL-23 بود که پیش از این در درمان IBD شرح داده شد. آنتی‌بادی‌هایی که IL-17 یا IL-23 را مهار می‌کنند موفق‌ترین عوامل بیولوژیک هستند که در اکثر بیماران بسیار مؤثر بوده است.

خلاصه

- اختلالاتی که بر اثر پاسخ‌های ایمنی غیرطبیعی به‌وجود می‌آیند، بیماری‌های ازدیاد حساسیت نامیده می‌شوند. پاسخ‌های ایمنی‌پاتولوژیک ممکن است پاسخ‌های خودایمن علیه آنتی‌ژن‌های خودی یا پاسخ‌های کنترل نشده و شدید در برابر آنتی‌ژن‌های بیگانه (مثل میکروب) باشند.
- بیماری‌های ازدیاد حساسیت ممکن است ناشی از آنتی‌بادی‌هایی باشند که به سلول‌ها یا بافت‌ها متصل می‌شوند (تیپ ۲ ازدیاد حساسیت)، یا به علت کمپلکس‌های ایمنی در گردش باشند که در بافت‌ها رسوب می‌کنند (تیپ III)، یا ناشی از لنفوسیت‌های T باشند که با آنتی‌ژن‌های موجود در بافت‌ها وارد واکنش می‌شوند (تیپ IV). واکنش‌های ازدیاد حساسیت زودرس (تیپ I) عامل بیماری‌های آلرژیک هستند و در فصل ۲۰ شرح داده شده‌اند.
- مکانیسم‌های اجرایی آسیب بافتی با واسطهٔ آنتی‌بادی، فعال‌شدن کمپلمان و التهاب با واسطهٔ پذیرندهٔ Fc می‌باشند. برخی از آنتی‌بادی‌ها به وسیلهٔ اپسونیزاسیون سلول‌های میزبان برای فاگوسیتوز یا با تداخل در اعمال طبیعی سلول و بدون ایجاد آزار بافتی، سبب به وجود آمدن بیماری می‌شوند.
- مکانیسم‌های اجرایی آسیب بافتی با واسطهٔ سلول T، شامل واکنش‌های التهابی القاء شده توسط سایتوکاین‌هایی که عمدتاً از سلول‌های $Th1\ CD4^+$ و Th17 ترشح می‌شوند و همچنین لیز سلولی توسط CTL ها هستند. واکنش کلاسیک با واسطه سلول T، افزایش حساسیت تأخیری است که با فعال‌شدن سلول‌های T که قبلاً آماده شده‌اند و تولید سایتوکاین‌هایی القاء می‌شود که لکوسیت‌های مختلف و عمدتاً ماکروفاژها را فراخوانی و فعال می‌کنند.
- هدف درمان کنونی بیماری خودایمن، کاهش فعال‌شدن ایمنی و عواقب آسیب‌رسان واکنش‌های خودایمن است. برای مثال به کار بردن عواملی از جمله آنهایی که موجب متوقف شدن التهاب می‌شوند مانند آنتی‌بادی‌های ضد سایتوکاین‌ها و اینتگرین‌ها، و دسته‌ای که باعث مهار فعال شدن لنفوسیت‌ها یا تخریب آنها می‌شوند. یک هدف آینده درمان، مهار پاسخ لنفوسیت‌های اختصاصی برای آنتی‌ژن‌های خودی و القای تحمل در این سلول‌ها است.
- بیماری‌های خودایمن همانند لوپوس اریتماتوز سیستمیک، آرتریت روماتوئید، مالتیپل اسکلروزیس، و

دیابت نوع ۱، بسیاری از مکانیسم‌های اجرایی را که در واکنش‌های ازدیاد حساسیت ایجاد آسیب بافتی می‌کنند و نیز نقش ژن‌های مستعدکننده و عوامل محیطی را در ایجاد بیماری‌های خودایمن نشان می‌دهند.

SELECTED READINGS

*Indicates publications of historical interest, generally reporting the discovery of a phenomenon or process that was later shown to be of fundamental importance in the immune system. Many (but not all) of these discoveries led to Nobel Prizes for the discoverer(s). The nature of the discovery is summarized briefly in each reference.

General

Barrat FJ, Crow MK, Ivashkiv LB. Interferon target-gene expression and epigenomic signatures in health and disease. *Nat Immunol.* 2019;20:1574–1583.

Bombardieri M, Lewis M, Pitzalis C. Ectopic lymphoid neogenesis in rheumatic autoimmune diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2017;13:141–154.

Chu C, Artis D, Chiu IM. Neuro-immune interactions in the tissues. *Immunity.* 2020;52:464–474.

*Coombs RRA, Gell PGH. Classification of allergic reactions responsible for clinical hypersensitivity and disease. In: *Clinical Aspects of Immunology* (3rd ed.) (eds. PGH Gell, RRA Coombs, PJ Lachmann). London: Blackwell Scientific Publications; 1975:761–781. *(The original classification of hypersensitivity disurders.)*

Pavlov VA, Chavan SS, Tracey KJ. Molecular and functional neuroscience in immunity. *Annu Rev Immunol.* 2018;36:783–812.

Son M, Diamond B, Santiago-Schwarz F. Fundamental role of C1q in autoimmunity and inflammation. *Immunol Res.* 2015;63:101–106.

Antibody- and Immune Complex–Mediated Disorders

Faurschou M, Jayne DR. Anti-B cell antibody therapies for inflammatory rheumatic diseases. *Annu Rev Med.* 2014;65:263–278.

Jancar S, Sanchez Crespo M. Immune complex-mediated tissue injury: a multistep paradigm. *Trends Immunol.* 2005;26:48–55.

See Selected Readings in Chapter 13 for references on the roles of complement and Fc receptors in antibody- and immune complex–mediated diseases.

T Cell–Mediated Disorders

Joosten LA, Abdollahi-Roodsaz S, Dinarello CA, et al. Toll-like receptors and chronic inflammation in rheumatic diseases: new developments. *Nat Rev Rheumatol.* 2016;12:344–357.

O'Shea JJ, Schwartz DM, Villarino AV, et al. The JAK-STAT pathway: impact on human disease and therapeutic intervention. *Annu Rev Med.* 2015;66:311–328.

Palmer MT, Weaver CT. Autoimmunity: increasing suspects in the CD4+ T cell lineup. *Nat Immunol.* 2010;11:36–40.

Pavlos R, Mallal S, Ostrov D, et al. T cell-mediated hypersensitivity reactions to drugs. *Annu Rev Med.* 2015;66:439–454.

Teng MW, Bowman EP, McElwee JJ, et al. IL-12 and IL-23 cytokines: from discovery to targeted therapies for immune-mediated inflammatory diseases. *Nat Med.* 2015;21:719–729.

Systemic Lupus Erythematosus

Crow MK. Type I interferon in the pathogenesis of lupus. *J Immunol.* 2014;192:5459–5468.

Hagberg N, Ronnblom L. Systemic lupus erythematosus: a disease with a dysregulated type I interferon system. *Scand J Immunol.* 2015;82:199–207.

Lo MS, Tsokos GC. Recent developments in systemic lupus erythematosus pathogenesis and applications for therapy. *Curr Opin Rheumatol.* 2018;30:222–228.

Nundel K, Marshak-Rothstein A. The role of nucleic acid sensors and type I IFNs in patient populations and animal models of autoinflammation. *Curr Opin Immunol.* 2019;61:74–79.

Rheumatoid Arthritis

Malmstrom V, Catrina AI, Klareskog L. The immunopathogenesis of seropositive rheumatoid arthritis: from triggering to targeting. *Nat Rev Immunol.* 2017;17:60–75.

Smolen JS, Aletaha D, Barton A, et al. Rheumatoid arthritis. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4:18001.

Tan EM, Smolen JS. Historical observations contributing insights on etiopathogenesis of rheumatoid arthritis and role of rheumatoid factor. *J Exp Med.* 2016;213:1937–1950.

Multiple Sclerosis

Axisa PP, Hafler DA. Multiple sclerosis: genetics, biomarkers, treatments. *Curr Opin Neurol.* 2016;29:345–353.

Ransohoff RM. How neuroinflammation contributes to neurodegeneration. *Science.* 2016;353:777–783.

Ransohoff RM, Hafler DA, Lucchinetti CF. Multiple sclerosis: a quiet revolution. *Nat Rev Neurol.* 2015;11:134–142.

Sabatino Jr JJ, Zamvil SS, Hauser SL. B-cell therapies in multiple sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2019;9:a032037.

Type 1 Diabetes

Atkinson MA, Roep BO, Posgai A, et al. The challenge of modulating beta-cell autoimmunity in type 1 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7:52–64.

Pugliese A. Autoreactive T cells in type 1 diabetes. *J Clin Invest.* 2017;127:2881–2891.

Reed JC, Herold KC. Thinking bedside at the bench: the NOD mouse model of T1DM. *Nat Rev Endocrinol.* 2015;11:308–314.

Unanue ER. Antigen presentation in the autoimmune diabetes of the NOD mouse. *Annu Rev Immunol.* 2014;32:579–608.

Warshauer JT, Bluestone JA, Anderson MS. New frontiers in the treatment of type 1 diabetes. *Cell Metab.* 2020;31:46–61.

Other Immunologic Diseases

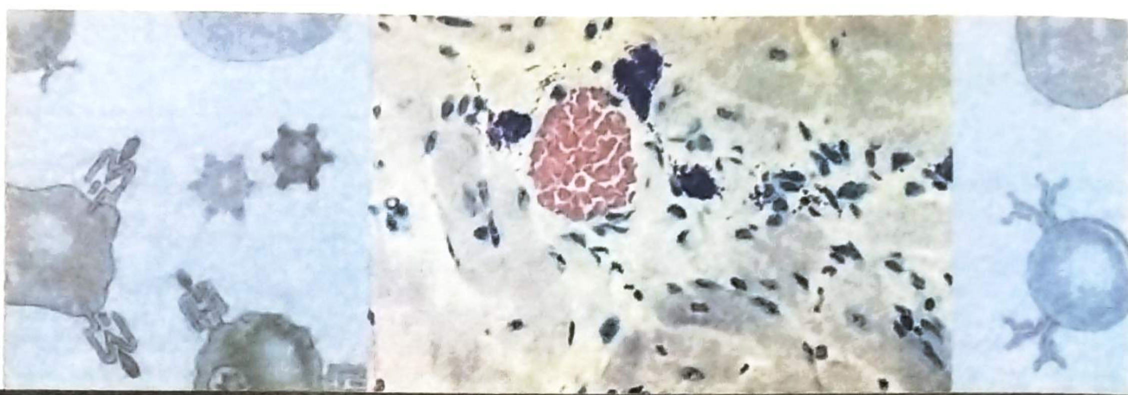
Alexander H, Nestle FO. Pathogenesis and immunotherapy in cutaneous psoriasis: what can rheumatologists learn? *Curr Opin Rheumatol.* 2017;29:71–78.

Graham DB, Xavier RJ. Pathway paradigms revealed from the genetics of inflammatory bowel disease. *Nature.* 2020;578:527–539.

Hawkes JE, Yan BY, Chan TC, Krueger JG. Discovery of the IL-23/IL-17 signaling pathway and the treatment of psoriasis. *J Immunol.* 2018;201:1605–1613.

Jabri B, Sollid LM. T cells in celiac disease. *J Immunol.* 2017;198:3005–3014.

فصل ۲۰



آلرژی

انواعی از بیماری‌های انسان به علت پاسخ‌های ایمنی به آنتی‌ژن‌های محیطی غیرمیکروبی ایجاد می‌شوند که سایتوکاین‌های نوع ۲ از جمله IL-4، IL-5، IL-13 تولید شده توسط سلول‌های Th2 و گروه ۲ سلول‌های لنفوئیدی ذاتی (ILC2s)، ایمونوگلبولین E (IgE)، ماست‌سل‌ها و ائوزینوفیل‌ها در این بیماری‌ها دخالت دارند. در فاز اجرایی این پاسخ‌ها، ماست‌سل‌ها و ائوزینوفیل‌ها فعال می‌گردند تا به سرعت میانجی‌هایی را آزاد نمایند که سبب افزایش نفوذپذیری رگ‌ها، گشادی رگ‌ها و انقباض عضلهٔ صاف برونشی و احشایی می‌شوند. این واکنش عروقی، **ازدیاد حساسیت زودرس** (immediate hypersensitivity) (تیپ I) نام دارد زیرا به سرعت یعنی طی چند دقیقه پس از برخورد با آنتی‌ژنی که قبلاً فرد به آن حساس شده است، آغاز می‌شود (فوری) و پیامدهای پاتولوژیکی دارد (ازدیاد حساسیت). به دنبال پاسخ سریع، یک واکنش التهابی با سرعت پیشرفت کمتر به نام **واکنش فاز دیررس** (late-phase reaction) به وجود می‌آید که عمدتاً به واسطه تجمع ائوزینوفیل‌ها و نوتروفیل‌ها شناخته می‌شود. از نظر بالینی، این واکنش‌ها **آلرژی** یا **آتوپی** نام گرفته‌اند و بیماری‌های همراه با آنها بیماری‌های آلرژیک، آتوپیک یا افزایش حساسیت زودرس نامیده می‌شوند (کلمه آلرژی غالباً در فعالیت‌های بالینی به غلط جهت توصیف دیگر واکنش‌های ازدیاد حساسیت به آنتی‌ژن‌های محیطی مانند ازدیاد حساسیت تماسی (contact hypersensitivity) که یک واکنش التهابی وابسته به سلول T و سایتوکاین می‌باشد، بکار می‌رود). حمله‌های مکرر واکنش‌های با واسطه IgE و ماست‌سل می‌تواند منجر

به بیماری‌های آلرژیک مزمن همراه با آسیب و تغییر شکل بافتی شوند. شایع‌ترین این اختلالات مزمن شامل درماتیت آتوپیک، تب یونجه [hay fever] (رینیت آلرژیک) و آسم می‌باشند. آنتی‌ژن‌های القاء کننده واکنش‌های آلرژیک **آلرژن** نامیده می‌شوند. اغلب این آنتی‌ژن‌ها پروتئین‌های محیطی شایعی که توسط گیاهان و یا حیوانات تولید می‌شوند، و مواد شیمیایی از جمله داروها هستند که می‌توانند پروتئین‌های خودی را تغییر دهند.

اگرچه واژه آتوپی به منظور نشان دادن یک واکنش نابجا (غیرمعمول) در نظر گرفته شده است، اما امروزه می‌دانیم که آلرژی شایع‌ترین اختلال ایمنی می‌باشد که تقریباً ۳۰ درصد مردم ایالات متحده و اروپا به آن مبتلا هستند و شیوع آن در سراسر جهان در حال افزایش می‌باشد. در این فصل توالی رویدادهایی که موجب تولید سایتوکاین‌های نوع ۲ و IgE و فعال‌شدن ماست‌سل‌ها می‌شود و نقش میانجی‌های مختلف در ازدیاد حساسیت زودرس را شرح می‌دهیم. پس از آن گزیده‌ای از سندرم‌های بالینی مرتبط با واکنش‌های آلرژیک و اصول درمان این بیماری‌ها را شرح خواهیم داد. در نهایت، بحث خود را با نقش فیزیولوژیک واکنش‌های ایمنی با میانجی‌گری IgE در دفاع میزبان، خاتمه می‌دهیم.

مروری بر واکنش‌های آلرژیک وابسته به IgE

تمامی واکنش‌های آلرژیک با وجود تفاوت زیاد در نوع آنتی‌ژن القاء کننده واکنش و تظاهرات بالینی و پاتولوژیک، ویژگی‌های مشترکی دارند.

آلرژی نمونه اصلی (prototypic) بیماری التهابی تیپ ۲ می‌باشد که به وسیلهٔ سایتوکاین‌های IL-4، IL-5 و IL-13 ایجاد می‌شود که ترکیبات مختلفی از این سایتوکاین‌ها از سلول‌های Th2، سلول‌های T فولیکولار یاریگر (Tfh)، ILCهای تیپ ۲ و تعداد محدودی از انواع دیگر سلول‌ها تولید می‌شوند. پاسخ‌های سایتوکاینی این سلول‌ها اغلب به طور جمعی **پاسخ‌های ایمنی تیپ ۲** نامیده می‌شود. این سایتوکاین‌ها مسبب بسیاری از پیامدهای اولیه و ویژگی‌های پاتولوژیکی این واکنش‌ها می‌باشند که احتمالاً توسط سلول‌های Tfh در اندام‌های لنفاوی و سلول‌های Th2 و سلول‌های ILC2 در بافت‌ها تولید می‌شوند. ازدیاد حساسیت تأخیری (DTH)، که در فصل ۱۹ توضیح داده شد، یک واکنش التهابی تیپ ۱ کلاسیک می‌باشد که از بسیاری جهات با آلرژی متفاوت می‌باشد.

مشخصهٔ اصلی بیماری‌های آلرژیک تولید آنتی‌بادی IgE است که به فعال شدن سلول‌های T یاریگر تولید کننده IL-4 و IL-13 وابسته می‌باشد. در حالی که افراد سالم به آنتی‌ژن‌های محیطی معمولی پاسخ نمی‌دهند و یا پاسخ‌های سلول T و یا آنتی‌بادی بی‌ضرر به این آنتی‌ژن‌ها می‌دهند، افراد آتوپیک نسبت به این مواد آلرژن، پاسخ‌های قوی سلول‌های T یاریگر تیپ ۲ می‌دهند و پس از تماس با آنها IgE تولید می‌کنند.

واکنش‌های آلرژیک نیازمند تولید از قبل IgE توسط سلول‌های B اختصاصی آلرژن و اتصال آن به ماست‌سل‌ها می‌باشد. تولید IgE توسط سلول‌های B، وابسته به سلول‌های T می‌باشد. ترتیب معمول رویدادهایی که منجر به واکنش‌های ازدیاد حساسیت می‌شود در شکل ۱-۲۰ نشان داده شده است. در جریان پاسخ به آلرژن‌ها، IgE وابسته به سلول‌های T یاریگر تولید شده و به پذیرنده‌های Fc ماست‌سل‌ها متصل می‌شود؛ این فرآیند **حساس‌شدن** (sensitization) ماست‌سل‌ها نامیده می‌شود. سپس تماس مجدد با آلرژن، ماست‌سل‌ها را فعال می‌کند تا واسطه‌هایی را آزاد کنند که منجر به واکنش‌های مخرب می‌شوند. ما هر یک از این مراحل را با جزئیات در این فصل توضیح خواهیم داد.

تظاهرات بالینی و پاتولوژیک آلرژی شامل واکنش عروق و عضلات صاف می‌باشد که سریعاً پس از برخورد با آلرژن در یک فرد حساس شده (ازدیاد حساسیت زودرس) رخ می‌دهد و نیز یک واکنش التهابی فاز دیررس می‌باشد. این واکنش‌ها ممکن است با فعال‌شدن ماست‌سل با واسطهٔ IgE شروع شود، اما میانجی‌های مختلفی مسئول واکنش‌های فاز زودرس و فاز تأخیری می‌باشند. از آنجا که ماست‌سل‌ها در تمامی بافت‌های همبندی و در زیر سدهای اپی‌تلیالی حضور دارند، این بافت‌ها شایع‌ترین محل‌های واکنش‌های آلرژیک هستند. برخی از واکنش‌های ازدیاد حساسیت زودرس ممکن است با محرک‌های غیرایمونولوژیک نظیر ورزش و درجه

حرارت سرد و داروهای مختلف آغاز شوند. این محرک‌ها موجب دگرانولاسیون ماست‌سل‌ها و آزادشدن میانجی‌ها، بدون برخورد با آنتی‌ژن یا تولید IgE می‌شوند. این واکنش‌ها، غیرآتوپیک نامیده می‌شوند.

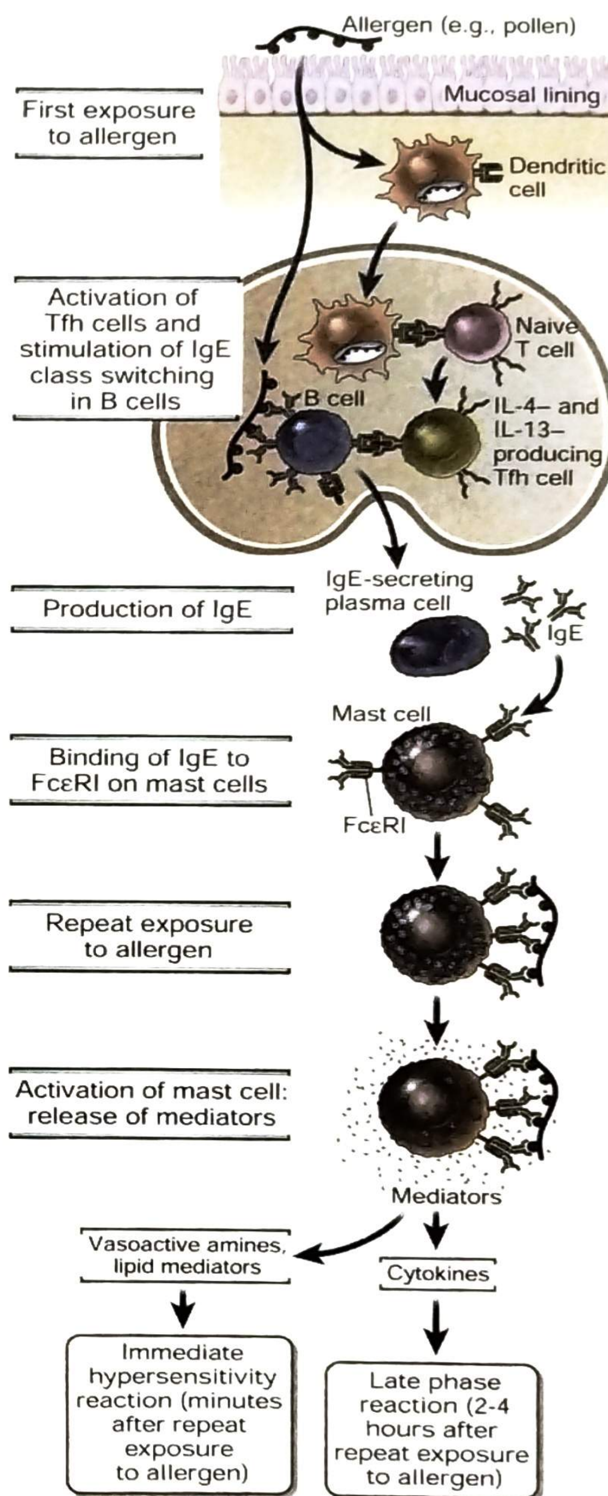
واکنش‌های آلرژیک به اشکال مختلفی تظاهر می‌کنند که براساس نوع بافت درگیر شامل بثورات پوستی (rash)، احتقان سینوس و بینی، التهاب ملتحمه، انقباض برونش، همراه با مشکل تنفسی، درد شکمی، اسهال و شوک می‌باشد. در شدیدترین شکل سیستمیک آن که **آنافیلاکسی** (anaphylaxis) نام دارد، میانجی‌های حاصل از ماست‌سل مجاری هوایی را تا سر حد خفگی تنگ می‌نمایند و با ایجاد کلاپس قلبی عروقی موجب شوک می‌گردد، که هر دوی این موارد، مرگ را به دنبال دارند (اصطلاح *آنافیلاکسی* بدین سبب انتخاب شده است که نشان دهد آنتی‌بادی‌ها، در این موارد IgE در یک فرد بدشانس می‌توانند در خلاف جهت حفاظت [پروفیلاکسی] عمل کنند). در مورد پاتوژنز این واکنش‌ها مجدداً در همین فصل بحث خواهیم کرد.

ایجاد آلرژی‌ها ناشی از پیچیدگی و درک ضعیف از واکنش متقابل ژن ـ محیط می‌باشد. برای پیدایش آلرژی یک زمینهٔ ژنتیکی وجود دارد، و خویشاوندان افراد آلرژیک نسبت به افراد غیروابسته، به احتمال بیشتری به آلرژی دچار می‌شوند، حتی هنگامی که آنها از لحاظ شرایط محیطی یکسان نباشند. ژن‌های مستعد کننده فراوانی، شناخته شده‌اند که بعداً در این فصل بحث خواهیم کرد. عوامل محیطی متنوعی، علاوه بر برخورد با آلرژن‌ها، به ویژه در جوامع صنعتی شده، از جمله آلودگی هوا و تماس با میکروب‌ها وجود دارد که دارای اثر عمیقی در پیدایش آلرژی‌ها می‌باشند.

با این مقدمه، به شرح مراحلی که منجر به واکنش‌های ازدیاد حساسیت زودرس می‌شوند، می‌پردازیم.

تولید IgE

افراد آتوپیک مقادیر بالایی از IgE در پاسخ به آلرژن‌های محیطی تولید می‌نمایند، اما افراد طبیعی سایر ایزوتایپ‌های Ig، نظیر IgM، IgG و تنها مقدار مختصری IgE تولید می‌کنند. IgE اهمیت محوری را در آلرژی دارد. به دلیل اینکه این ایزوتایپ مسئول



شکل ۱–۲۰. ترتیب رویدادها در واکنش‌های ازدیاد حساسیت زودرس. بیماری‌های ازدیاد حساسیت زودرس با ورود آلرژن آغاز می‌شود که پاسخ‌های سلول T یاریگر مولد IL-4 و IL-13 و تولید IgE را تحریک می‌نماید. IgE با اتصال به FcεRI ماست‌سل‌ها را حساس می‌نماید و تماس بعدی با آلرژن، ماست‌سل‌ها را فعال می‌کند تا میانجی‌های مسئول واکنش‌های پاتولوژیک ازدیاد حساسیت زودرس را ترشح نمایند. Tfh؛ سلول‌های T یاریگر فولیکولار (T follicular helper cells)

حساس‌سازی ماست‌سل‌ها می‌باشد. IgE ایزوتایپی از آنتی‌بادی می‌باشد که دارای زنجیرهٔ سنگین اپسیلون (ε) می‌باشد (فصل ۵). این آنتی‌بادی به پذیرنده‌های Fc اختصاصی روی سطح ماست‌سل متصل شده و بعد از اتصال آنتی‌ژن به این آنتی‌بادی‌ها باعث فعال کردن این سلول‌ها می‌شود. میزان IgE سنتز شده به تمایل فرد در تولید سلول‌های T یاریگر فولیکولار (Tfh) اختصاصی آلرژن که IL-4 و IL-13 می‌سازند بستگی دارد زیرا این سایتوکاین‌ها سوئیچ آنتی‌بادی به IgE را در سلول‌های B تحریک می‌کنند (فصل ۱۲). پاسخ‌های سلول T بارز کننده IL-4 و IL-13 در برابر آنتی‌ژن‌های خاص، تحت تأثیر عوامل مختلفی مانند ماهیت آنتی‌ژن‌ها، سابقه برخورد با آنتی‌ژن و ژن‌های به ارث رسیده قرار می‌گیرد.

ماهیت آلرژن‌ها

آنتی‌ژن‌های تحریک‌کننده واکنش‌های ازدیاد حساسیت زودرس (آلرژن‌ها)، پروتئین‌ها یا مواد شیمیایی متصل به پروتئین‌ها می‌باشند. آلرژن‌های معمول شامل پروتئین‌های موجود در گرده گیاهان، مایت موجود در گرد و غبار منازل، کرک و موی حیوانات و غذاها و داروها است. معلوم نیست چرا برخی از آنتی‌ژن‌ها موجب القای پاسخ سلول T یاریگر تولیدکننده IL-4 و واکنش‌های آلرژیک می‌شوند در حالی که سایر آنتی‌ژن‌ها این توانایی را ندارند. دو خصوصیت مهم آلرژن‌ها آن است که افراد مکرراً با آنها تماس دارند و برخلاف میکروب‌ها، معمولاً آلرژن‌ها قادر به تحریک پاسخ‌های ایمنی ذاتی که همراه با ترشح سایتوکاین‌های القاءکننده Th1 و Th17 توسط ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک است، نیستند.

آلرژی‌زا بودن یک آنتی‌ژن می‌تواند مربوط به ماهیت شیمیایی خود آنتی‌ژن باشد. اگرچه هیچ یک از خصوصیات ساختمانی پروتئین‌ها نمی‌توانند به طور قطع پیش‌بینی‌کنندهٔ آلرژی‌زا بودن آنها باشند، ولی برخی از ویژگی‌ها، مشخصهٔ بسیاری از آلرژن‌های شایع هستند که این‌ها شامل وزن مولکولی پایین تا متوسط (۵ تا ۷۰ کیلودالتون)، پایداری، گلیکوزیله‌بودن و حلالیت بالا در مایعات بدن می‌باشند. احتمالاً این ویژگی‌های ساختاری آنتی‌ژن‌ها، آنها را از تجزیه در امان می‌دارد و امکان می‌دهد تا به طور دست‌نخورده، جذب شده و به طور گسترده منتشر گردند. جالب توجه است که بسیاری از آلرژن‌ها نظیر سیستئین پروتئاز در مایت موجود در گرد و غبار منازل و فسفولیپاز A_2 (PLA_2) موجود در سم زنبور عسل، آنزیم می‌باشند اما اهمیت فعالیت آنزیماتیک آنها در نقش آلرژن‌بودن آنها روشن نیست.

از آنجاکه واکنش‌های ازدیاد حساسیت زودرس وابسته به سلول‌های $CD4^+$ T هستند، آنتی‌ژن‌های مستقل از سلول‌های T نظیر پلی‌ساکاریدها نمی‌توانند چنین واکنش‌هایی ایجاد کنند مگر اینکه به پروتئین‌ها اتصال یابند. برخی از مواد غیرپروتئینی نظیر آنتی‌بیوتیک پنی‌سیلین، می‌تواند پاسخ‌های IgE شدیدی ایجاد کند. این داروها با اسید آمینه‌های موجود در پروتئین‌های خودی پیوند شیمیایی برقرار می‌کنند تا مجموعه‌های هاپتن-کریر (فصل ۱۲ را ببینید) را به وجود آورند که پاسخ‌های سلول‌های T یاریگر تیپ ۲ و تولید IgE را القاء نمایند.

سابقهٔ طبیعی برخورد با آنتی‌ژن، عامل مهمی در تعیین مقدار آنتی‌بادی‌های IgE اختصاصی تولید شده و فعال‌شدن ماست‌سل‌ها می‌باشد. به وجودآمدن یک واکنش آلرژیک نسبت به یک آنتی‌ژن نیاز به برخورد مجدد با آن آنتی‌ژن دارد زیرا ایزوتایپ سوئیچینگ IgE و حساس‌شدن ماست‌سل‌ها با IgE باید پیش از بروز یک واکنش ازدیاد حساسیت زودرس نسبت به یک آنتی‌ژن اتفاق افتند. غالباً تغییر جغرافیایی محل سکونت که همراه با یک تغییر در گرده‌های گیاهی بومی می‌باشد، برای افراد مبتلا به رینیت آلرژیک یا آسم مفید است اگرچه امکان دارد که آنتی‌ژن‌های محل جدید موجب عود مجدد علایم گردند. وخیم‌ترین مثال از تأثیر سابقهٔ مواجهه با آنتی‌ژن در بروز بیماری‌های آلرژیک را می‌توان در مورد آلرژی نیش زنبور عسل مشاهده کرد. پروتئین‌های موجود در زهرهای حشرات معمولاً برای اولین بار فاقد اهمیت هستند زیرا شخص آتوپیک آنتی‌بادی‌های IgE اختصاصی از قبل ساخته شده را ندارد. ولی پاسخ IgE بعد از تنها یک بار برخورد با آنتی‌ژن ایجاد می‌شود و نیش دوم حشره‌ای از همان گونه، ممکن است سبب آنافیلاکسی کشنده شود! به طرز مشابهی، مواجهه با مقادیر اندکی بادام زمینی در افراد قبلاً حساس شده می‌تواند باعث آغاز واکنش‌های مرگبار شود.

فعال‌شدن سلول‌های T یاریگر تولید کننده سایتوکاین‌های نوع ۲

ایجاد بیماری‌های آلرژیک با تمایز سلول‌های T یاریگر CD4+ تولید کننده IL-4، IL-5 و IL-13 در بافت‌های لنفاوی شروع می‌شود. سیگنال‌هایی که در پاسخ به بسیاری از آلرژن‌های محیطی باعث تمایز سلول‌های T CD4+ بکر به سلول‌های Th2 و سلول‌های Tfh تولید کننده IL-4 و IL-13 می‌شوند، ناشناخته می‌باشد. همان‌طور که قبلاً بحث شد، یک استعداد ژنتیکی قوی جهت ایجاد پاسخ‌های تیپ ۲ علیه برخی از آلرژن‌ها وجود دارد، البته این مورد به تنهایی پاسخگوی این امر نیست که چرا افراد آتوپیک مستعد ابتلا به چنین پاسخ‌هایی می‌باشند. در برخی از بیماری‌های آلرژیک مزمن، شروع رویداد احتمالاً در اثر آسیب سد اپی‌تلیال می‌باشد که منجر به تولید موضعی سایتوکاین‌های القا کننده Th2 می‌شود. برای مثال، در واکنش آلرژیک مزمن پوست که درماتیت آتوپیک نامیده می‌شود، اختلال سد اپی‌تلیال معمولاً نامشهود می‌باشد و علت شناخته شده‌ای ندارد، اما در برخی مواقع به نقص ارثی فیلاگرین که یک پروتئین کراتینوسیت مورد نیاز برای حفظ عملکرد سدی نرمال پوست است، مربوط می‌باشد. اگر آسیب منجر به افزایش نفوذپذیری آب و محلول‌ها شود، جذب آلرژن‌ها نیز افزایش می‌یابد. در درخت برونکیال ریه عفونت‌های ویروسی به عنوان یک عامل مهم آسیب اولیه در نظر گرفته می‌شود. در هر دو بافت آسیب، سلول‌های اپی‌تلیال را جهت ترشح IL-25، IL-33، لنفوپوئتین استرومایی تیموسی (TSLP)، تحریک می‌کند. سلول‌های دندریتیک بعد از برخورد با این سایتوکاین‌ها حرکت نموده و به سمت گره‌های لنفی مهاجرت می‌کنند و موجب تمایز سلول‌های T بکر در گره‌های لنفاوی به سلول‌های Th2 و Tfh تولید کننده IL-4، IL-5 و IL-13 می‌شود. IL-25، IL-33 و TSLP همچنین موجب فعال‌شدن سلول‌های لنفوئیدی ذاتی (ILCs) تیپ ۲ می‌شوند که این سلول‌ها با تنظیم افزایشی GATA3، موجب افزایش رونویسی و ترشح IL-5 و IL-13 می‌شوند. بنابراین سایتوکاین‌های حاصل از سلول اپی‌تلیال ممکن است ارتباطی بین آلرژن‌ها و پاسخ‌های تیپ ۲ ایجاد کنند.

سلول‌های Th2 تمایز یافته به محل‌های برخورد با آلرژن در بافت مهاجرت می‌کنند. در این جایگاه‌ها، این سلول‌ها در فاز التهابی واکنش‌های آلرژی شرکت می‌کنند، که بعداً بحث می‌شود. سلول‌های Tfh در اندام‌های لنفاوی باقی می‌مانند و در این جایگاه به سلول‌های B کمک می‌کنند.

فعال‌شدن سلول‌های B و سوئیچینگ به IgE

همانند سایر پاسخ‌های سلول B وابسته به T، سلول‌های B اختصاصی آلرژن توسط سلول‌های Tfh در اعضای لنفاوی ثانویه فعال می‌شوند (فصل ۱۲ را ببینید). در پاسخ به لیگاند CD40 و سایتوکاین‌ها، عمدتاً IL-4 و IL-13، که توسط این سلول‌های T یاریگر تولید می‌شود، سلول‌های B، ایزوتایپ زنجیره سنگین خود را تغییر داده و IgE تولید می‌نمایند. IgE به صورت آنتی‌بادی دوظرفیتی در خون گردش می‌کند و غلظت پلاسمایی آن به طور طبیعی کمتر از ۱۵۰ng/mL می‌باشد. در شرایط پاتولوژیک نظیر عفونت‌های کرمی و آتوپی شدید، مقدار آن می‌تواند به طور قابل توجهی افزایش یابد. IgE اختصاصی آلرژن که توسط پلاسمابلاست‌ها و پلاسماسل‌ها تولید می‌شود به جریان خون وارد می‌شود و به پذیرنده‌های Fc بر روی ماست‌سل‌های بافتی و بازوفیل‌های در گردش متصل می‌شود، بنابراین این سلول‌ها، حساس می‌شوند و در مواجهه بعدی با آلرژن واکنش می‌دهند.

سلول‌های درگیر در واکنش‌های آلرژیک

سلول‌های مجری اصلی واکنش‌های ازدیاد حساسیت زودرس و بیماری‌های آلرژیک سلول‌های ترشح کننده سایتوکاین‌های تیپ ۲ (سلول‌های Th2، سلول‌های Tfh و احتمالاً ILC2s)، ماست‌سل‌ها، بازوفیل‌ها و ائوزینوفیل‌ها هستند. اگرچه هر یک از این سلول‌ها خصوصیات منحصر به فردی دارند ولی همگی، میانجی‌های واکنش‌های آلرژیک را ترشح می‌کنند. سلول‌های Tfh در اندام‌های لنفاوی ثانویه باعث تحریک تولید IgE می‌شوند و سلول‌های Th2 و ILC2s با ترشح سایتوکاین‌ها در التهاب بافت شرکت می‌کنند. ماست‌سل‌ها، بازوفیل‌ها و ائوزینوفیل‌ها محتویات گرانولی خود را آزاد کرده و مدیاتورهای دیگری نیز تولید می‌کنند که همگی مسئول پیامدهای پاتولوژیک واکنش‌های آلرژیک می‌باشند. در این بخش، در مورد نقش این سلول‌ها در آلرژی بحث خواهیم کرد.

نقش سلول‌های Th2 و سلول‌های لنفوئیدی ذاتی در بیماری‌های آلرژیک

سلول‌های Th2 و ILC2s سایتوکاین‌هایی ترشح می‌کنند، شامل IL-4، IL-5 و IL-13 که پاسخ‌های التهابی به آلرژن‌ها را در بافت‌ها افزایش می‌دهند. خصوصیات کلی سلول‌های Th2 و سیگنال‌هایی که باعث تمایز آنها از سلول‌های T بکر می‌شود در فصل ۱۰ بحث شد. IL-4 مترشحه از سلول‌های Th2، بروز Vascular VCAM-1) cell adhesion molecule 1) را در سلول‌های اندوتلیال القاء نموده که باعث افزایش فراخوانی ائوزینوفیل‌ها و سلول‌های Th2 بیشتری به بافت‌ها می‌شود. IL-5 مترشحه از سلول‌های Th2، تولید ائوزینوفیل در مغز استخوان را افزایش داده و ائوزینوفیل‌های بالغ در بافت‌ها را فعال می‌سازد. IL-13 با تحریک سلول‌های اپی‌تلیال (برای مثال در راه‌های هوایی) موجب افزایش ترشح موکوس از این سلول‌ها می‌شود و تولید بیش از اندازه موکوس یک ویژگی عمومی این گونه واکنش‌هاست.

با توجه به نقش اصلی سلول‌های Th2 در واکنش‌های ازدیاد حساسیت زودرس، افراد آتوپیک تعداد بیشتری از سلول‌های T ترشح‌کننده IL-4 اختصاصی آلرژن را در جریان خون نسبت به افراد غیرآتوپیک دارند. همچنین سلول‌های T اختصاصی آلرژن در افراد آتوپیک، مقدار بیشتری IL-4 به ازای هر سلول در مقایسه با افراد نرمال تولید می‌نمایند. در مدل‌های حیوانی ایجاد یک بیماری شبه آسم انسان، از طریق تولید سلول‌های Th2 اختصاصی یک آنتی‌ژن استنشاق شده یا به وسیله انتقال انتخابی (adoptive) این سلول‌ها به موش‌های بکر (naive) امکان‌پذیر است. تجمع سلول‌های Th2 در محل واکنش‌های ازدیاد حساسیت زودرس در پوست و مخاط برونش یافت می‌شود.

ILCهای تیپ ۲، بسیاری از سایتوکاین‌های مشابه سلول‌های Th2، خصوصاً IL-5 و IL-13 را تولید می‌کنند، پس احتمالاً دارای نقش‌هایی مشابه در واکنش‌های آلرژیک می‌باشند. به دلیل اینکه سلول‌های لنفوئیدی ذاتی به طور طبیعی در بافت‌ها حضور دارند، احتمالاً سایتوکاین‌هایشان در التهاب آلرژیک زودرس، قبل از اینکه سلول‌های Th2 به‌وجود آیند و به بافت‌ها مهاجرت کنند، دخالت می‌کنند. ILCهای تیپ ۲، در مراحل بعدی در همراهی با سلول‌های Th2 عمل می‌کنند تا التهاب را تقویت کنند.

خصوصیات ماست‌سل‌ها و بازوفیل‌ها

ماست‌سل‌ها، بازوفیل‌ها و ائوزینوفیل‌ها سلول‌های میلوئیدی هستند که دارای یک سری ویژگی‌های مشترک می‌باشند اما از نظر فنوتیپی و عملکردی تفاوت‌های قابل توجهی دارند (جدول ۱-۲۰). همه ماست‌سل‌ها از سلول‌های پیش‌تاز موجود در مغز استخوان منشأ می‌گیرند. به طور طبیعی ماست‌سل‌های بالغ را نمی‌توان در گردش خون یافت. سلول‌های پیش‌تاز به صورت سلول‌های نابالغ به بافت‌های محیطی مهاجرت نموده و در پاسخ به عوامل بیوشیمیایی موضعی، نظیر فاکتور سلول بنیادی رها شده از سلول‌های بافتی، که به پذیرنده c-kit در سطح پیش‌سازهای ماست‌سل متصل می‌شود تمایز پیدا می‌کنند. ماست‌سل‌های بالغ در سراسر بدن به ویژه در مجاورت رگ‌های خونی (شکل ۲A-۲۰)، اعصاب و زیر اپی‌تلیوم‌ها یافت می‌شوند. همچنین آنها در اندام‌های لنفاوی نیز حضور دارند. ماست‌سل‌های انسان، اشکال متفاوتی از خود نشان می‌دهند، دارای هسته گرد بوده و سیتوپلاسم آنها حاوی گرانول‌های متصل به غشا و اجسام لیپیدی می‌باشد. گرانول‌ها محتوی پروتئوگلیکان‌های اسیدی هستند که به رنگ‌های بازی متصل می‌شوند.

ماست‌سل‌های فعال، انواعی از میانجی‌های مسئول تظاهرات واکنش‌های آلرژیک را تولید می‌کنند (جدول ۲-۲۰). این میانجی‌ها شامل موادی هستند که در گرانول‌ها ذخیره و در پی فعال‌شدن به سرعت آزاد می‌گردند و دستهٔ دیگر آن‌هایی می‌باشند که به دنبال فعال‌شدن ساخته و بعد ترشح می‌شوند. تولید و عملکرد این واسطه‌ها بعداً شرح داده خواهد شد.

زیر رده‌های ماست‌سل در موش‌ها و انسان‌ها توصیف شده‌اند که در مکان اصلی قرارگیری خود (بافت مخاطی در مقابل بافت همبند در موش‌ها) و یا محتوای پروتئاز گرانولی (فقط تریپتاز و یا تریپتاز و کیماز در انسان‌ها) متفاوت می‌باشند. اگرچه ناهمگنی ماست‌سل‌ها به نظر می‌رسد که بیش از ۲ زیررده باشد و رده‌های تکاملی مجزایی را نشان نمی‌دهند، اما نتایج به دست آمده از پروفایل‌های بیان ژنی که به واسطه فاکتورهای محیطی و محرک‌هایی که بین بافت‌ها متغیر است، القا شده است، در این سلول‌ها متفاوت می‌باشد.

جدول ۱-۲۰. خصوصیات ماست‌سل‌ها، بازوفیل‌ها و ائوزینوفیل‌ها

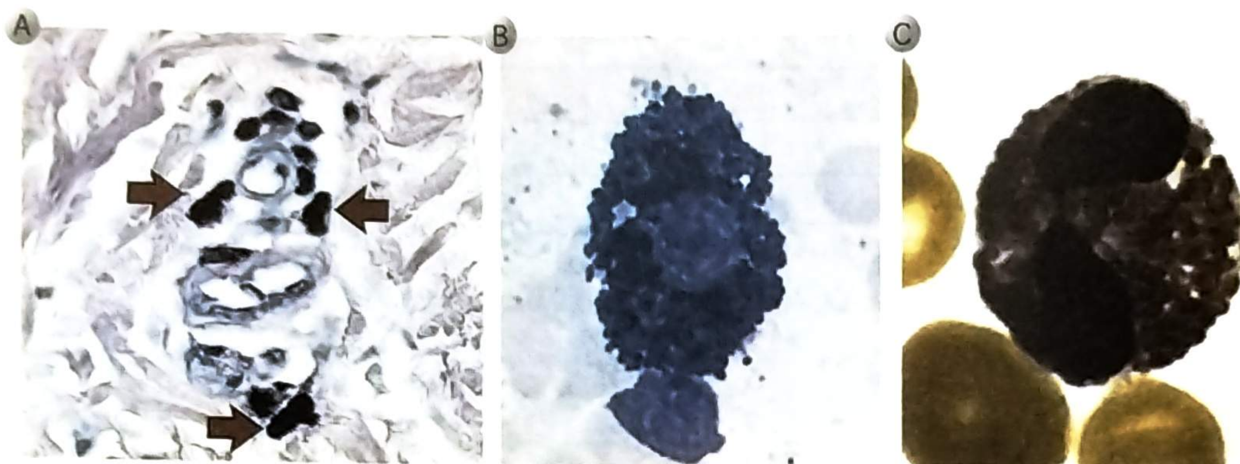
مشخصات	ماست‌سل	بازوفیل	ائوزینوفیل
محل اصلی بلوغ	پیش‌سازهای مغز استخوان در بافت همبند و بافت مخاطی بالغ می‌شوند	مغز استخوان	مغز استخوان
جایگاه سلول	بافت همبند و بافت مخاطی	خون (حدود ۰/۵٪ از لکوسیت‌های خون)؛ به بافت فراخوانده می‌شوند	خون (حدود ۲٪ از لکوسیت‌های خون)، به بافت فراخوانده می‌شوند
طول عمر	هفته‌ها تا ماه‌ها	روزها	روزها تا هفته‌ها
فاکتور اصلی رشد و تمایز (سایتوکاین‌ها)	فاکتور سلول بنیادی (stem cell factor)، IL-3	IL-3	IL-5
بروز FcεRI	زیاد	زیاد	کم
محتویات اصلی گرانول	هیستامین، هپارین و/یا کندروئیتین سولفات، پروتئازها	هیستامین، کندروئیتین سولفات، پروتئاز	پروتئین بازی اصلی، پروتئین کاتیونی ائوزینوفیل، پراکسیدازها، هیدرولازها، لیزوفسفولیپاز

FcεRI, Fcε Receptor I; IL, Interleukin

بازوفیل‌ها، گرانولوسیت‌های خونی هستند که شباهت‌های ساختاری و عملکردی به ماست‌سل‌ها دارند. همانند سایر گرانولوسیت‌ها، بازوفیل‌ها از پیش‌تازهای موجود در مغز استخوان (اما از پیش‌سازهایی متفاوت از ماست‌سل‌ها) مشتق شده و در مغز استخوان بالغ می‌شوند و در خون گردش می‌کنند (شکل ۲B-۲۰). بازوفیل‌ها کمتر یا مساوی ۰/۵٪ از لکوسیت‌های خون را تشکیل می‌دهند. اگرچه به طور طبیعی در بافت‌ها یافت نمی‌شوند ولی معمولاً به برخی از محل‌های التهاب فراخوانده می‌شوند. بازوفیل‌ها دارای گرانول‌هائی هستند که به رنگ‌های بازی متصل می‌شوند و قادرند بسیاری از میانجی‌های ماست‌سل‌ها را تولید کنند (به جدول ۲-۲۰ نگاه کنید). همانند ماست‌سل‌ها، بازوفیل‌ها FcεRI را بروز می‌دهند، به IgE متصل می‌شوند و می‌توانند با اتصال آنتی‌ژن به IgE فعال شوند. بنابراین، بازوفیل‌هائی که به نواحی حضور آنتی‌ژن در بافت‌ها فراخوانده می‌شوند، ممکن است در واکنش‌های ازدیاد حساسیت زودرس شرکت کنند.

اتصال IgE به ماست‌سل‌ها و بازوفیل‌ها: پذیرندهٔ Fcε

بر روی ماست‌سل‌ها و بازوفیل‌ها، پذیرنده Fc با میل پیوندی بالا و اختصاصی زنجیره سنگین ε به نام FcεRI بارز می‌شود که به IgE متصل می‌شود. IgE همانند سایر مولکول‌های آنتی‌بادی، انحصاراً توسط سلول‌های B ساخته می‌شود و در عین حال به عنوان پذیرنده آنتی‌ژنی بر سطح ماست‌سل‌ها و بازوفیل‌ها عمل می‌نماید. این عمل با اتصال IgE به FcεRI بر سطح این سلول‌ها تحقق می‌پذیرد. میل پیوندی FcεRI برای IgE بسیار بالاست (ضریب تفکیک [K_d] در حدود 1×10^{-10}M)؛ این اتصال از اتصال همهٔ پذیرنده‌های دیگر Fc به لیگاندهایشان از جنس آنتی‌بادی قوی‌تر است. در نتیجه، اگرچه غلظت نرمال سرمی IgE در مقایسه با سایر ایزوتایپ‌ها کاملاً پایین است (کمتر از 5×10^{-10}M) اما کل ظرفیت پذیرنده FcεRI به وسیلهٔ IgE اشغال شده است و اکثریت ماست‌سل‌ها، حتی در افراد غیرآتوپیک، با IgE پوشیده شده‌اند.



شکل ۲-۲۰. مورفولوژی ماست سل‌ها، بازوفیل‌ها و ائوزینوفیل‌ها. A. فتومیکروگراف از ماست‌سل‌های پوستی مجاور عروق، رنگ شده با روش رایت ـ گیمسا (پیکان‌ها). **B.** بازوفیل خون محیطی **C.** ائوزینوفیل خون محیطی نشان داده شده‌اند. به گرانول‌های سیتوپلاسمی آبی رنگ بازوفیل‌ها و گرانول‌های سیتوپلاسمی قرمز رنگ در ائوزینوفیل توجه نمائید.

هر مولکول FcεRI بر سطح ماست‌سل از یک زنجیره α که اتصال به ناحیه Fc مولکول IgE را بر عهده دارد و یک زنجیره β و دو زنجیره γ که در سیگنال‌رسانی نقش دارند، تشکیل شده است (شکل ۳-۲۰). انتهای آمینی زنجیرهٔ α که در خارج از سلول قرار دارد، دارای دو دومین شبه ـ Ig می‌باشد که ناحیهٔ اتصال به IgE را تشکیل می‌دهند. زنجیرهٔ β پذیرنده FcεRI دارای یک موتیف فعال‌سازی با ساختار تیروزین در پذیرندهٔ ایمنی (ITAM) در انتهای کربوکسی سیتوپلاسمی خود می‌باشد. دو زنجیرهٔ پلی‌پپتیدی γ یکسان، از طریق پیوند دی‌سولفیدی به همدیگر متصل می‌شوند و به زنجیره ζ موجود در کمپلکس پذیرندهٔ آنتی‌ژنی سلول T شباهت دارند (به فصل ۷ نگاه کنید). ناحیه سیتوپلاسمی هر زنجیرهٔ γ دارای یک ITAM است. یک زنجیرهٔ γ مشترک به عنوان زیرواحد سیگنال‌دهی در FcγRI، FcγRIIIA و FcαR عمل می‌کند و به آن زنجیرهٔ FcRγ می‌گویند (فصل ۱۳ را نگاه کنید). با فسفریله‌شدن تیروزین ITAMهای زنجیره‌های β و γ، آبشار سیگنال‌رسانی در پذیرنده که برای فعال‌شدن ماست‌سل لازم است، آغاز می‌شود که مختصراً شرح داده شد.

اهمیت FcεRI در واکنش‌های ازدیاد حساسیت زودرس با واسطه IgE، در موش‌های حذف ژن‌شده فاقد زنجیرهٔ α این پذیرنده نشان داده شده است. وقتی که IgE اختصاصی یک آنتی‌ژن مشخص به صورت داخل وریدی به این موش‌ها تزریق می‌شود و سپس حیوانات در معرض همان آنتی‌ژن قرار می‌گیرند، آنافیلاکسی به وجود نمی‌آید یا آنافیلاکسی ملایم ظهور می‌کند ولی در موش‌های طبیعی که تحت شرایط مشابهی قرار گرفته‌اند، واکنش شدید به وجود می‌آید. IgE بروز FcεRI بر سطح ماست‌سل‌ها و بازوفیل‌ها را افزایش می‌دهد و در نتیجه یک مکانیزم تقویتی برای واکنش‌های با واسطه IgE فراهم می‌نماید.

اگرچه FcεRI بر روی ماست‌سل‌ها و بازوفیل‌ها به صورت تترامر $\alpha\beta\gamma_2$ بیان می‌شود، اما پذیرنده‌های روی سطح ائوزینوفیل‌ها عمدتاً به صورت تریمرهای $\alpha\gamma_2$ بوده و به میزان کمی بیان می‌شود و شواهد متقاعد کننده‌ای بابت اینکه ائوزینوفیل‌ها می‌توانند به واسطه اتصال آنتی‌ژن به IgE متصل به FcεRI فعال شوند وجود ندارد.

پذیرندهٔ دیگر برای IgE، FcεRII نام دارد که CD23 نیز نامیده می‌شود و پروتئینی است که متعلق به لکتین‌های نوع ـ C پستانداران می‌باشد و میل پیوندی آن برای IgE بسیار کمتر از FcεRI است. اعمال بیولوژیک FcεRII ناشناخته است.

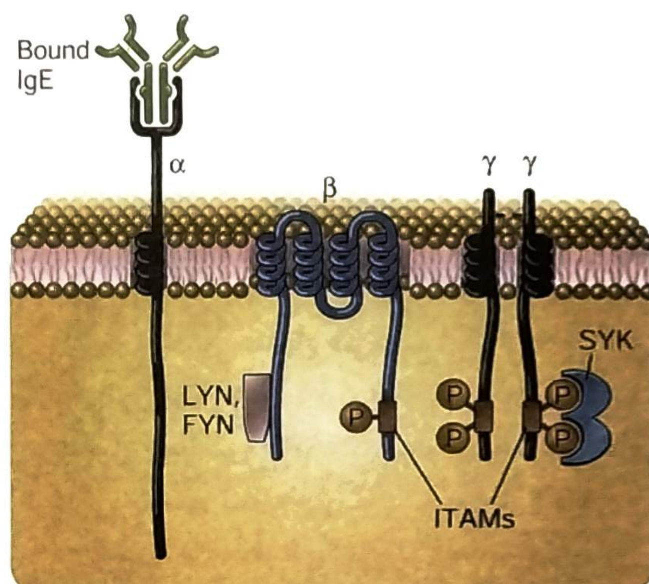
فعال‌شدن ماست‌سل‌ها

فعال‌شدن ماست‌سل‌ها از طریق اتصال متقاطع مولکول‌های FcεRI انجام می‌گیرد که این امر با اتصال آنتی‌ژن‌های چندظرفیتی به مولکول‌های IgE چسبیده به

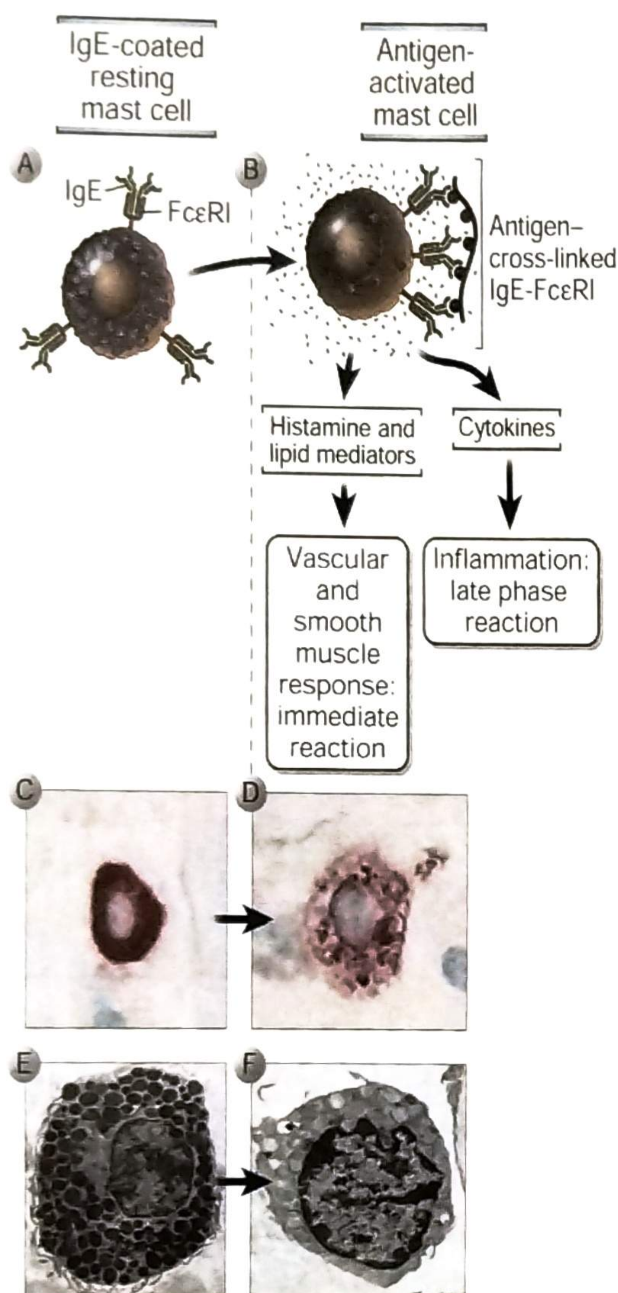
جدول ۲-۲۰. میانجی‌های تولیدشده به وسیلهٔ ماست‌سل‌ها، بازوفیل‌ها و ائوزینوفیل‌ها

نوع سلول	نوع میانجی	میانجی	اعمال/ اثرات پاتولوژیک
ماست‌سل‌ها و بازوفیل‌ها			
	به صورت پیش‌ساخته در گرانول‌های سیتوپلاسمی ذخیره شده است	هیستامین	افزایش تراوایی عروق؛ تحریک انقباض سلول عضله صاف
		آنزیم‌ها: پروتئازهای خنثی (تریپتاز و/یا کیماز)، اسید هیدرولازها، کاتپسین G، کربوکسی پپتیداز	تخریب ساختارهای میکروبی؛ تخریب/ بازسازی بافت
	میانجی‌های لیپیدی اصلی تولید شده متعاقب فعال‌شدن	PGD_2	اتساع عروق، انقباض برونش، کموتاکسی لکوسیت
		لوکوترین C_4، D_4 و E_4	انقباض طولانی برونش، ترشح موکوس، افزایش تراوایی عروق
		PAF	اتساع عروق، افزایش تراوایی عروق، چسبندگی لکوسیت، کموتاکسی، دگرانوله‌شدن، انفجار اکسیداتیو
	سایتوکاین‌های تولیدشده متعاقب فعال‌شدن	IL-3، TNF, MIP-1α	تکثیر ماست‌سل، التهاب (واکنش فاز دیررس)
		IL-13	ترشح موکوس
		IL-4	تمایز Th2
		IL-5	تولید ائوزینوفیل و فعال‌شدن آن
ائوزینوفیل‌ها			
	ذخیره شده به صورت پیش‌ساخته در گرانول‌های سیتوپلاسمی	پروتئین اصلی بازی، پروتئین کاتیونیک ائوزینوفیل	برای کرم‌ها، باکتری‌ها، سلول‌های میزبان سمی است
		آنزیم‌ها: پراکسیداز ائوزینوفیل، هیدرولازهای لیزوزومی، لیزوفسفولیپاز	تخریب دیواره سلولی پروتوزوآها و کرم‌ها؛ تخریب/ بازسازی بافتی
	به صورت پیش‌ساخته در سیتوزول	گالکتین ۱۰	تشکیل کریستال‌های شارکوت- لیدن، فعال‌سازی اینفلامازوم‌ها، افزایش التهاب و پاسخ‌های Th2
	میانجی‌های لیپیدی اصلی تولیدشده متعاقب فعال‌شدن	لوکوترین C_4، D_4، E_4	انقباض طولانی برونش، ترشح موکوس، افزایش تراوایی عروق
	سایتوکاین‌های تولیدشده متعاقب فعال‌شدن	IL-4	تمایز Th2
		TGFβ	فیبروز
		RANTES, IL-10, IL-8 و MIP-1α و ائوتاکسین	کموتاکسی لکوسیت‌ها

DC: سلول دندریتیک (dendritic cell)؛ FcεRI: پذیرنده Fcε نوع ۱؛ GM-CSF: فاکتور محرک کلونی گرانولوسیت‌مونوسیت (granulocyte-monocyte colony-stimulating factor)؛ MIP-1α: پروتئین ۱α التهابی مونوسیت (monocyte inflammatory protein 1α)؛ PAF: فاکتور فعال کننده پلاکت (platelet-activating factor)؛ PGD_2: پروستاگلاندین D_2 (prostaglandin D_2)؛ RANTES: regulated by activation, normal T cell expressed and secreted؛ TNF: فاکتور نکروز دهنده تومور (tumor necrosis factor)؛ TGF-β: فاکتور رشد تغییر دهنده β (Transforming growth factor-β).



شکل ۳-۲۰. ساختار زنجیره‌های پلی‌پپتیدی پذیرندهٔ Fc با میل پیوندی زیاد برای IgE (FcεRI). IgE به دومین‌های شبه ـ Ig زنجیرهٔ α متصل می‌شود. زنجیرهٔ β و زنجیره‌های γ میانجی انتقال سیگنال هستند. ITAMهایی که در ناحیهٔ سیتوپلاسمی زنجیره‌های β و γ مشاهده می‌شوند، مشابه آنهایی هستند که در کمپلکس پذیرندهٔ سلول T نیز یافت می‌شوند (به شکل ۸-۷ نگاه کنید). Lyn و Fyn تیروزین کینازهایی هستند که به ناحیه سیتوپلاسمی انتهای آمینی زنجیره β متصل می‌شوند و Syk تیروزین کینازی است که به موتیف‌های فسفریله شده ITAM در دم‌های سیتوپلاسمی انتهای کربوکسی زنجیره‌های β و γ متصل می‌شود. این کینازها در وقایع انتقال سیگنالی که منجر به فعال‌سازی ماست‌سل‌ها می‌گردد، شرکت می‌کنند.
ITAM: immunoreceptor tyrosine activation motif



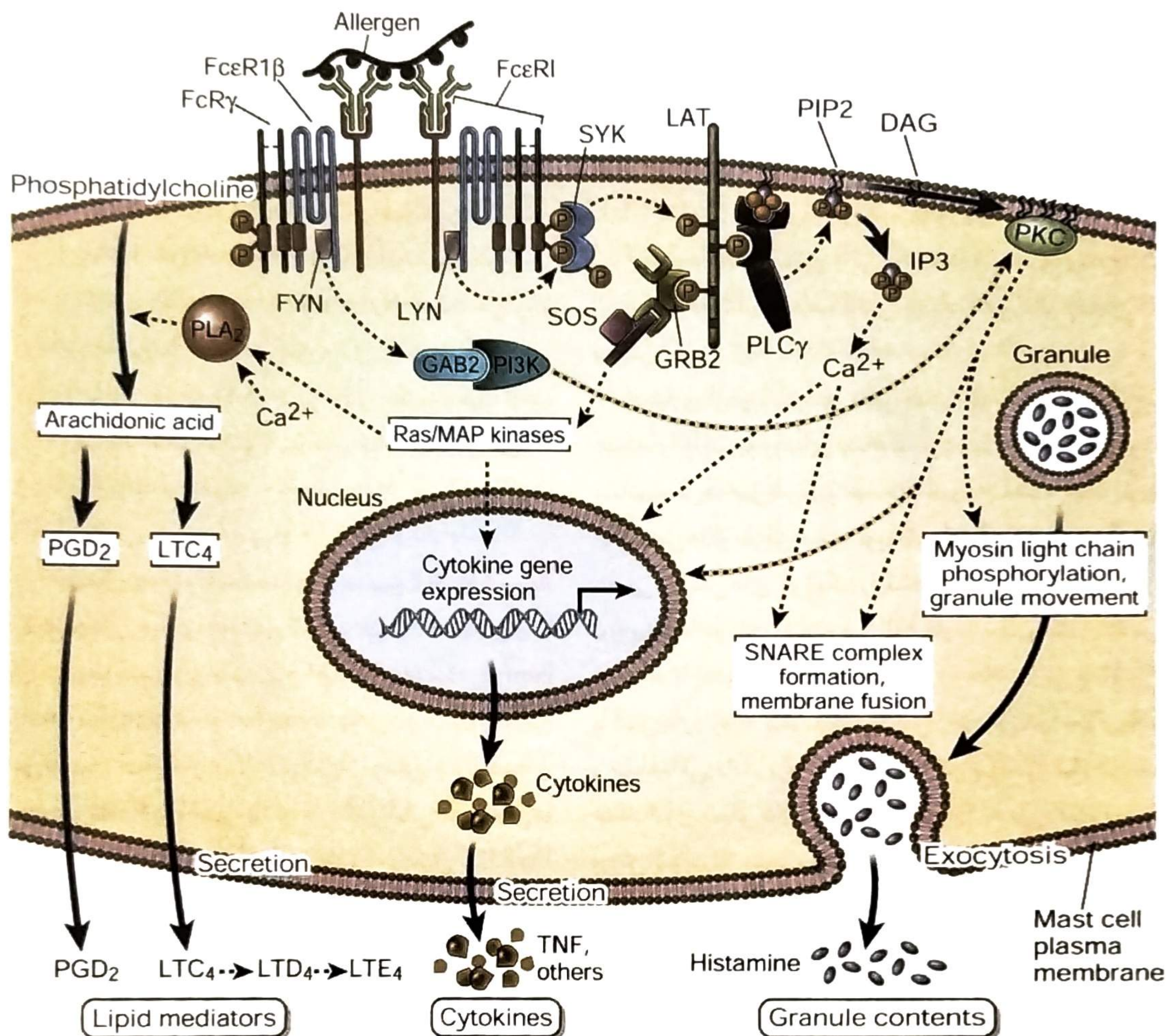
شکل ۴-۲۰. فعال‌شدن ماست سل. اتصال آنتی‌ژن به IgE باعث اتصال متقاطع مولکول‌های FcεRI موجود بر سطح ماست‌سلها و در نتیجه القاء آزادشدن میانجی‌ها می‌گردد که واکنش ازدیاد حساسیت ایجاد می‌کنند (B, A). سایر محرکها نظیر لیگاندهای پذیرنده شبه Toll (TIR)، جزء C5a کمپلمان، سایتوکاین‌ها، نوروپپتیدها و مواد ترشح‌زای کاتیونی نیز می‌توانند ماست‌سل‌ها را به صورت مستقل از FcεRI فعال نمایند. شکل C فتومیکروگراف نوری از یک ماست‌سل در حال استراحت را نشان می‌دهد که گرانول‌های سیتوپلاسمی بنفش رنگ فراوانی دارند. این گرانول‌ها در میکروگراف الکترونی ماست‌سل در حال استراحت نیز دیده می‌شوند، که در شکل E نشان داده شده است. برخلاف اینها، گرانول‌های تخلیه شده ماست‌سل فعال در فتومیکروگراف (D) و میکروگراف الکترونی (F) نشان داده شده است.

پذیرنده‌های Fc صورت می‌پذیرد (شکل ۴-۲۰). در شخصی که نسبت به یک آنتی‌ژن خاص آلرژی دارد، قسمت عمدهٔ مولکول‌های IgE متصل به FcεRI سطح ماست‌سل‌ها برای آن آنتی‌ژن اختصاصی هستند. پس از تماس با آن آنتی‌ژن، مولکول‌های IgE به تعداد کافی اتصال متقاطع پیدا می‌کنند و در نتیجه فعال‌شدن ماست‌سل آغاز می‌شود. برعکس در افراد غیرآتوپیک، مولکول‌های IgE متصل به ماست‌سل‌ها برای بسیاری از آنتی‌ژن‌های مختلف ویژگی دارند، که احتمالاً همه آنتی‌ژن‌ها ساخت مقدار اندکی IgE را القاء نموده‌اند. بنابراین یک آنتی‌ژن منفرد نمی‌تواند اتصالات متقاطع کافی بین مولکول‌های IgE برقرار کند و

ماست‌سل‌ها را فعال نماید.

فعال‌شدن ماست سل‌ها سه نوع پاسخ بیولوژیک را در پی خواهد داشت: ترشح محتویات از پیش‌ساخته شدهٔ گرانول‌ها با فرآیند اگزوسیتوز (دگرانولاسیون)، ساخت و ترشح میانجی‌های لیپیدی، و ساخت و ترشح سایتوکاین‌ها. آبشار انتقال سیگنال آغاز شده بر اثر اتصال متقاطع FcεRI با واسطه آلرژن، به وقایع انتقال سیگنال آغاز شده بر اثر اتصال آنتی‌ژن به لنفوسیت‌ها شباهت دارد (شکل ۵-۲۰ و همچنین فصل ۷ را ببینید). تیروزین‌کیناز Lyn به طور معمول با دم سیتوپلاسمی زنجیرهٔ FcεRI β ارتباط دارد. بعد از اتصال متقاطع مولکول‌های FcεRI به واسطه اتصال آلرژن به IgE متصل شده به این رسپتورها تیروزین کیناز Lyn باعث فسفریلاسیون ITAMهای مجاور در دم‌های سیتوپلاسمی زنجیره‌های β و FcεRI γ می‌گردد. سپس تیروزین‌کیناز Syk به ITAMهای موجود در زنجیرهٔ γ فراخوانده شده و فعال می‌شود و سبب فسفریله‌شدن و فعال‌شدن سایر پروتئین‌ها در آبشار انتقال سیگنال می‌گردد که شامل مولکول‌های آداپتور و آنزیم‌هایی است که در تشکیل کمپلکس چندبخشی سیگنال‌دهی شرکت می‌کنند، همان طور که در مورد سلول‌های T شرح داده شد. این کمپلکس شامل فسفولیپاز Cγ (PLCγ) می‌باشد که فسفاتیدیل اینوزیتول بیس‌فسفات را به اینوزیتول تری‌فسفات (IP3) و دی‌آسیل گلیسرول (DAG) کاتالیز می‌کند که به ترتیب باعث تولید Ca^{++} و سیگنال‌های پروتئین کیناز C (PKC) می‌شوند (فصل ۷ را ببینید). Fyn که یک تیروزین کینازی است که به طور دائمی با دم سیتوپلاسمی زنجیره FcεRI β مرتبط می‌باشد، پروتئین اتصال GAB2 را فسفریله کرده و منجر به فعال‌شدن PI3 کیناز، که به تولید Ca^{++} و سیگنال‌های PKC کمک می‌کند می‌گردد. این وقایع انتقال سیگنال منجر به ایجاد سه نوع پاسخ اصلی می‌گردد.

- ***دگرانوله‌شدن.*** پروتئین کیناز C فعال شده زنجیره سبک میوزین از کمپلکس اکتین ـ میوزین را که در زیر غشای پلاسمایی قرار دارد فسفریله نموده که منجر به جدا شدن این کمپلکس از هم می‌شود و در نتیجه امکان تماس گرانول‌های سیتوپلاسمی با غشای پلاسمایی را فراهم می‌آورد. سپس غشاء گرانولی ماست‌سل با غشاء پلاسمایی ادغام (فیوژن) می‌شود، فرایندی که توسط اعضای خانوادهٔ پروتئین SNARE میانجی‌گری می‌شود که در بسیاری از وقایع ادغام (فیوژن) غشایی دیگر نیز دخالت دارند. پروتئین‌های SNARE مختلفی که بر سطح غشای گرانول و غشای پلاسمایی حضور دارند با یکدیگر واکنش متقابل می‌دهند تا یک کمپلکس مولتی‌مر تشکیل دهند و فرایند ادغام را کاتالیز نمایند. تشکیل کمپلکس SNARE به وسیله مولکول‌های کمکی متعددی تنظیم می‌شود که شامل گوانوزین تری‌فسفاتازهای Rab3 و کینازها و فسفاتازهای متصل به Rab می‌باشد. در ماست‌سل‌های در حال استراحت، این آنزیم‌ها مانع از ادغام غشاء گرانول‌های ماست‌سل‌ها با غشاء پلاسمایی می‌شوند. پس از اتصال متقاطع FcεRI، افزایش غلظت کلسیم سیتوپلاسمی حاصله و فعال‌شدن PKC، عملکرد تنظیمی این مولکول‌ها را متوقف می‌نماید. علاوه بر این، پروتئین‌های حسگر کلسیم با افزایش تشکیل کمپلکس SNARE و فیوژن غشایی به افزایش غلظت کلسیم پاسخ می‌دهند. به دنبال ادغام غشائی، محتویات گرانول‌های ماست‌سل‌ها به محیط خارج سلول آزاد می‌شود. این فرآیند در عرض چند ثانیه پس از اتصال متقاطع FcεRI می‌تواند رخ دهد و از نظر مورفولوژیک به صورت از بین‌رفتن تراکم گرانول‌های ماست‌سل‌ها قابل مشاهده است (شکل ۴-۲۰ را نگاه کنید). عملکردهای بیولوژیک محتویات گرانولی که متعاقب دگرانولاسیون ماست‌سل‌ها آزاد می‌شوند، بعداً توصیف می‌گردند.
- ***تولید میانجی لیپیدی.*** ساخت میانجی‌های لیپیدی از طریق فعال‌شدن آنزیم سیتوزولی فسفولیپاز A_2 (PLA_2) کنترل می‌شود (به شکل ۵-۲۰ نگاه کنید). این آنزیم توسط دو سیگنال فعال می‌گردد: افزایش کلسیم سیتوپلاسمی و انجام فسفوریلاسیون توسط یک MAP کیناز (mitogen-activated protein kinase) نظیر ERK (extracellular receptor activated kinase). فعال‌شدن کیناز ERK در پی آبشار کینازی صورت می‌گیرد که از ITAMهای FcεRI شروع می‌شود و احتمالاً همان میانجی‌های سلول T را مورد استفاده قرار



شکل ۵-۲۰. وقایع بیوشیمیایی فعال‌شدن ماست‌سل‌ها. اتصال متقاطع IgE متصل شده توسط آنتی‌ژن، فسفریلاسیون سایر مولکول‌های پیام‌رسان توسط Lyn را افزایش می‌دهد که منجر به فعال‌سازی پروتئین تیروزین کیناز Syk می‌گردد که این نیز به نوبهٔ خود سبب فعال‌شدن آبشار MAP کیناز و فسفولیپاز Cγ (PLCγ) می‌شود. PLCγ موجب رهاشدن IP_3 (اینوزیتول تری‌فسفات) و DAG (دی‌آسیل گلیسرول) از PIP_2 (فسفاتیدیل اینوزیتول ۴ و ۵ بیس‌فسفات) غشایی می‌گردد. IP_3 باعث آزادشدن کلسیم داخل سلولی از شبکهٔ اندوپلاسمی می‌شود. کلسیم و DAG پروتئین کیناز C (PKC) را فعال می‌کنند. فسفریلاسیون GAB2 توسط Fyn منجر به فعال‌سازی PI3K می‌گردد که در فعال‌شدن PKC نقش دارد. کلسیم، MAP کیناز و PKC با ارتقای نسخه‌برداری از ژن سایتوکاین، منجر به ترشح سایتوکاین‌ها می‌شوند. کلسیم و MAP کیناز، آنزیم سیتوزولی فسفولیپاز A_2 (PLA_2) را فعال می‌نمایند که باعث آغاز سنتز میانجی‌های لیپیدی همچون پروستاگلاندین D_2 (PGD_2) و لکوترین C_4 (LTC_4) می‌شود.

می‌دهد (به فصل ۷ نگاه کنید). PLA_2 پس از فعال‌شدن، فسفولیپیدهای غشائی را هیدرولیز می‌کند تا اسید آراشیدونیک را آزاد کند که توسط سیکلواکسیژناز یا لیپواکسیژناز به میانجی‌های مختلف تبدیل می‌شود (که بعداً شرح داده می‌شود).

- ***تولید سایتوکاین.*** ترشح سایتوکاین توسط ماست‌سل‌های فعال‌شده در نتیجه القای نسخه‌برداری جدید از ژن‌های سایتوکاین‌ها صورت می‌پذیرد. به نظر می‌رسد وقایع بیوشیمیائی تنظیم‌کنندهٔ نسخه‌برداری از ژن‌های سایتوکاین‌ها در ماست‌سل‌ها شبیه وقایعی

باشند که در سلول‌های T به‌وقوع می‌پیوندند. فراخوانی و فعال‌شدن مولکول‌های آداپتور و کینازهای مختلف در پاسخ به اتصال متقاطع FcεRI موجب انتقال NF-AT (nuclear factor of activated T cells) و NF-κB (nuclear factor κB) به هسته و همینطور فعال‌شدن AP-1 (activator protein 1) به‌وسیلهٔ پروتئین کینازهایی نظیر c-Jun N-terminal kinase می‌گردد. این فاکتورهای نسخه‌برداری، بروز چندین سایتوکاین (IL-4، IL-5، IL-6، IL-13 و فاکتور نکروز دهنده تومور TNF) را تحریک می‌کنند اما برخلاف سلول‌های T، IL-2 تولید نمی‌شود.

فعال‌شدن ماست‌سل‌ها از مسیر FcεRI توسط پذیرنده‌های مهاری مختلفی تنظیم می‌شود که حاوی یک موتیف مهاری به نام ITIM (immunoreceptor tyrosine-based inhibition motif) در دم سیتوپلاسمی می‌باشند (فصل ۷ را ببینید). یکی از چنین پذیرنده‌های مهاری، FcγRIIB است که در طی فعال‌شدن ماست‌سل‌ها همراه با FcεRI تجمع می‌یابد. ITIM مولکول FcγRIIB توسط Lyn فسفریله می‌شود و این پدیده منجر به فراخوانی یک فسفاتاز به نام اینوزیتول ۵ ـ فسفاتاز حاوی دومین SH2 (SHIP) و مهار سیگنال‌دهی FcεRI می‌شود. تجربیات در موش نشان می‌دهد که FcγRIIB می‌تواند تخلیه گرانول‌های ماست‌سل‌ها را در in vivo تنظیم کند. پذیرنده‌های مهاری متعدد دیگری نیز بر سطح ماست‌سل‌ها عرضه می‌گردند اما اهمیت آنها در in vivo مشخص نیست.

علاوه بر اتصال متقاطع FcεRI توسط آلرژن‌ها، بسیاری از محرک‌های التهابی دیگر، (حتی در عدم حضور آلرژن) و یا به صورت هم‌افزایی (synergize) با آلرژن قادر به فعال کردن ماست‌سل‌ها می‌باشند. اجزای C3a و C5a کمپلمان باعث دگرانولاسیون ماست‌سل می‌شوند و همین امر دلیل نامگذاری‌شان به آنافیلاتوکسین می‌باشد. محرک‌های دیگر باعث فعال‌شدن انتخابی ماست‌سل‌ها جهت تولید متابولیت‌های اسید آراشیدونیک، سایتوکاین‌ها و کموکاین‌ها می‌شود ولی دگرانولاسیون را القا نمی‌کنند. این محرک‌ها شامل لیگاندهای Toll-like receptor (TLR)، مواد آزاد شده از سلول‌های آسیب دیده از جمله ATP آزاد شده، گلوکان‌های قارچی، پپتیدهای ضد میکروبی، سایتوکاین‌هایی (همچون SCF، IL-3، IL-4، IL-9 و IL-33)، لکوترین‌ها و بسیاری از کموکاین‌ها می‌باشند. این قبیل روش‌های فعال‌شدن ماست‌سل‌ها به طور غیروابسته به IgE، احتمالاً برای نقش فیزیولوژیک آنها به عنوان سلول‌های نگهبان ایمنی ذاتی اهمیت دارند و پاسخ‌های التهابی به عفونت یا آسیب بافتی را ایجاد می‌کنند (فصل ۴ را ببینید).

بسیاری از نوروپپتیدها نظیر مادهٔ P، سوماتوستاتین و پپتید وازواکتیو روده‌ای باعث آزادشدن هیستامین از ماست‌سل‌ها می‌شوند و ممکن است باعث فعال‌شدن ماست‌سل‌ها از طریق مسیر نوروانـدوکرین گردند. سیستم عصبی واکنش‌های آلرژیک را تنظیم می‌نماید و احتمالاً نوروپپتیدها در این زمینه دخالت دارند. سیستم عصبی می‌تواند تا حدی در ایجاد سرخی که در حاشیهٔ تورم ناشی از واکنش‌های ازدیاد حساسیت زودرس دیده می‌شود، مؤثر باشد و مشاهداتی مانند بروز کمتر سرخی در پوست نقاطی که عصب‌گیری اندکی دارند، نیز مؤید این نکته می‌باشد. سرما و ورزش شدید نیز موجب دگرانوله‌شدن ماست‌سل‌ها می‌گردند اما مکانیزم آن مشخص نیست.

بسیاری از مواد کاتیونیک متفاوت که به صورت کلی مواد ترشحزا (secretagogues) نامیده می‌شوند توانایی تحریک دگرانوله‌شدن ماست‌سل‌ها را دارا می‌باشند. این مواد شامل پپتیدهای التهابی اندوژن، داروهایی که به عنوان عامل واکنش‌های شبه‌آلرژی شناخته شده‌اند و ترکیبات 48/80 و ماستوپاران (mastoparan) که در آزمایشگاه به عنوان محرک‌های فارماکولوژیک ماست‌سل کاربرد دارند، می‌باشند.

بسیاری از عوامل، ماست‌سل‌ها را به طور مستقل از FcεRI و به واسطه اتصال به پذیرنده‌ای به نام "پذیرنده X_2 جفت شده با پروتئین G مرتبط با MAS" ($MRGPRX_2$) فعال می‌کنند که این پذیرنده فقط توسط ماست‌سل‌های پوست و سایر بافت‌ها و نورون‌های گانگلیون ریشه پشتی، به میزان زیادی بیان می‌شود اما توسط ماست‌سل‌های مخاطی بیان نمی‌شود. لیگاندهایی که به $MRGPRX_2$ متصل شده و بنابراین ماست‌سل‌ها را فعال می‌کنند شامل آنتی‌بیوتیک‌های متعدد، داروهای بی‌حس کننده، اجزاء سموم حشرات، پپتیدهای ضد میکروبی، مولکول‌های ترشح شده

توسط ائوزینوفیل و نوروپپتیدها می‌باشد. $MRGPRX_2$ به عنوان یک مدیاتور احتمالی برای بسیاری از واکنش‌های شبه‌آلرژی به داروها و سایر شرایط پاتولوژیکی که به واسطه کهیر (ادم پوستی سطحی همراه با خارش) شناخته می‌شوند، در نظر گرفته می‌شود.

ماست‌سل‌ها پذیرنده‌های Fc برای زنجیره سنگین IgG را نیز بارز می‌کنند و از طریق اتصال متقاطع IgG متصل فعال می‌شوند. این واکنش با واسطه IgG توضیح احتمالی این یافته است که در موش‌هایی که در آنها ژن زنجیره ε حذف شده است به آنافیلاکسی القاءشده توسط آنتی‌ژن کاملاً مقاوم نمی‌باشند. به هر حال، IgE مهمترین ایزوتیپ آنتی‌بادی است که در بیشتر واکنش‌های ازدیاد حساسیت زودرس نقش ایفا می‌نماید.

فعال‌شدن ماست‌سل‌ها یک پدیدهٔ همه یا هیچ نیست و انواع یا میزان مختلف تحریکات می‌توانند باعث پاسخ‌های نسبی با تولید برخی از میانجی‌ها و عدم تولید برخی دیگر گردند. این اختلافات موجود در فعال‌شدن و آزاد نمودن میانجی‌ها می‌تواند توجیه کننده تظاهرات بالینی متغیر باشد.

میانجی‌های حاصل از ماست‌سل‌ها

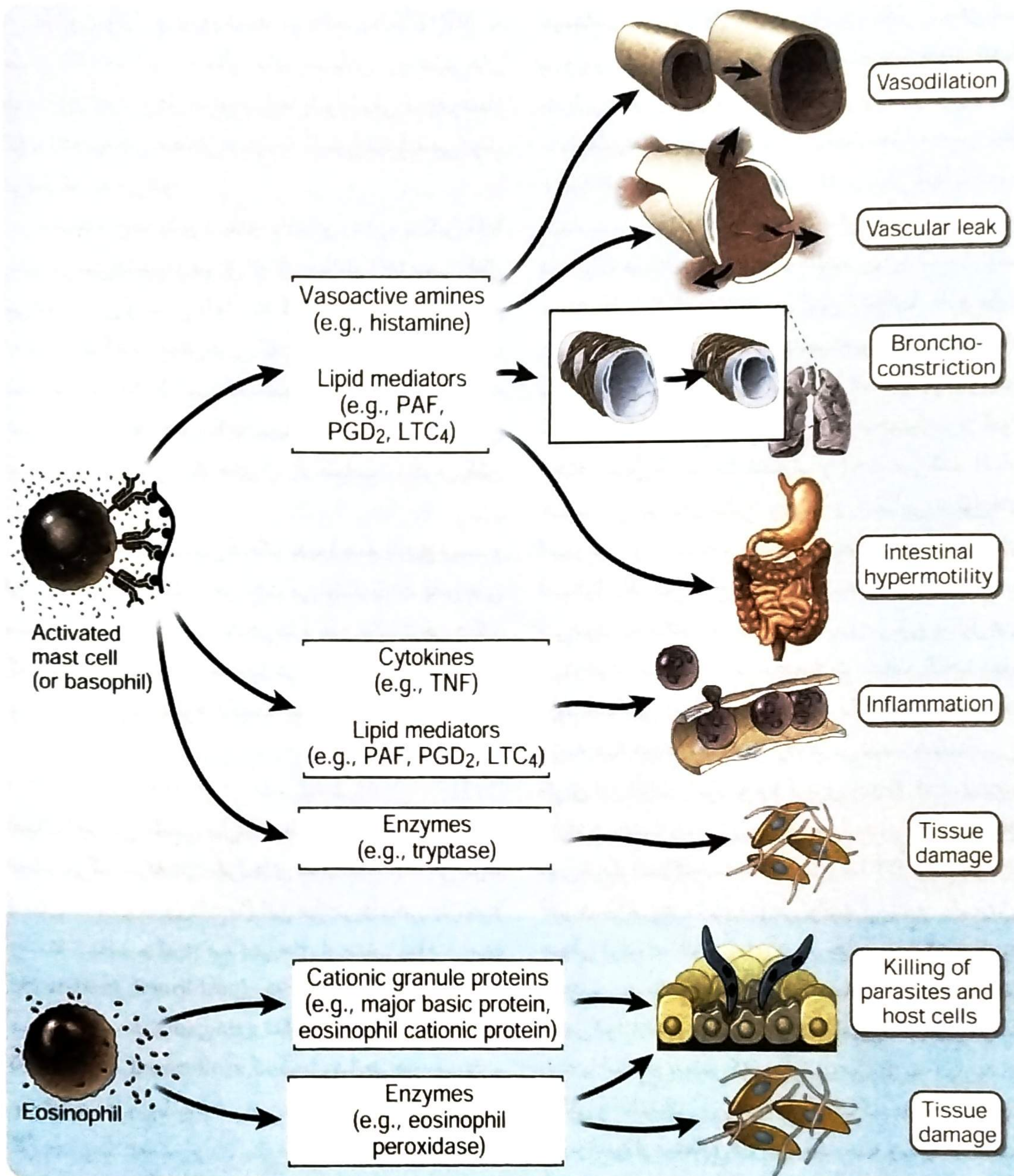
اعمال اجرایی ماست‌سل‌ها توسط مولکول‌های محلولی انجام می‌گیرند که از سلول‌های فعال شده آزاد می‌شوند (شکل ۶-۲۰ و جدول ۲-۲۰). این میانجی‌ها را می‌توان به دو دسته تقسیم کرد: میانجی‌های از پیش ساخته شده (preformed mediators) که شامل آمین‌های وازواکتیو هستند و میانجی‌های تازه ساخته شده (newly synthesized mediators) که شامل میانجی‌های لیپیدی و سایتوکاین‌ها می‌باشند.

آمین‌های وازواکتیو

بسیاری از اثرات بیولوژیک فعال‌شدن ماست‌سل‌ها توسط آمین‌های وازواکتیو انجام می‌شوند که از گرانول‌های سیتوپلاسمی رها می‌شوند و عملکرد آنها در عروق خونی و ماهیچه‌های صاف می‌باشد. آمین‌های وازواکتیو، ترکیبات با وزن مولکولی پائین هستند که یک گروه آمینی دارند و عملکردشان مستقیماً در عروق خونی می‌باشد. در ماست‌سل‌های انسان، مهم‌ترین میانجی از این نوع، **هیستامین** می‌باشد ولی در برخی جوندگان ممکن است سروتونین نیز اهمیت داشته باشد. هیستامین از طریق اتصال به پذیرنده‌های سلول‌های هدف عمل می‌کند و انواع مختلف سلول‌ها، رده‌های متفاوتی از این پذیرنده‌ها (به عنوان مثال H1، H2 و H3) را بروز می‌دهند که می‌توان آنها را توسط حساسیتشان به مهارکننده‌های فارماکولوژیک متفاوت تمایز داد. اثرات هیستامین کوتاه‌مدت هستند زیرا به سرعت توسط سیستم‌های انتقالی اختصاصی آمین از محیط خارج سلولی زدوده می‌شوند. در پی اتصال هیستامین به پذیرنده‌های سلولی وقایع درون‌سلولی نظیر تجزیهٔ فسفاتیدیل اینوزیتول به IP_3 و DAG آغاز می‌شوند و این محصولات در انواع مختلف سلول‌ها تغییرات متفاوتی را ایجاد می‌کنند. اثرات هیستامین بر روی اندوتلیوم شامل انقباض سلول‌های اندوتلیال و در نتیجه افزایش فضای بین سلول‌های اندوتلیال، افزایش تراوایی عروق و نشت پلاسما به بافت‌ها می‌شود. به علاوه هیستامین سبب می‌شود سلول‌های اندوتلیال، مواد شل‌کنندهٔ عضلات صاف رگ‌ها نظیر پروستاسیکلین (PGI_2) و اکسید نیتریک را بسازند. این مواد نیز به نوبهٔ خود باعث اتساع رگ‌ها می‌شوند. هیستامین از طریق این اثرات پاسخ تورم و قرمزی (wheal and flare) ازدیاد حساسیت زودرس را به‌وجود می‌آورد (در ادامه شرح داده می‌شود). آنتاگونیست‌های پذیرندهٔ H1 (که به نام آنتی‌هیستامین‌ها مشهورند) می‌توانند از وقوع پاسخ‌های عروقی در برابر آلرژن‌های درون جلدی جلوگیری کنند. همچنین هیستامین سبب انقباض عضلهٔ صاف روده و برونش نیز می‌شود؛ از اینرو ممکن است هیستامین به افزایش حرکات روده یا اسپاسم برونش که به ترتیب مربوط به آلرژن‌های غذائی و استنشاقی می‌باشند نیز کمک کند. با این وجود، در برخی از بیماری‌های آلرژیک، به ویژه در آسم، آنتی‌هیستامین‌ها در سرکوب واکنش مؤثر نیستند. بعلاوه، انقباض برونشی در آسم، طولانی‌تر از مدت زمان اثر هیستامین می‌باشد که نشان می‌دهد سایر میانجی‌های مشتق از ماست‌سل‌ها در بعضی از اشکال آلرژی اهمیت دارند.

آنزیم‌ها و پروتئوگلیکان‌های گرانولی

سرین پروتئازهای خنثی شامل تریپتاز و کیماز فراوان‌ترین اجزاء پروتئینی گرانول‌های ترشحی



شکل ۶-۲۰. اثرات بیولوژیک میانجی‌های ازدیاد حساسیت زودرس. میانجی‌های ماست‌سل و بازوفیل شامل آمین‌های وازواکتیو و آنزیم‌های از پیش ساخته شدهٔ موجود در گرانول‌ها و نیز سایتوکاین‌ها و میانجی‌های لیپیدی هستند که بعد از فعال‌شدن سلول از نو ساخته می‌شوند. آمین‌های بیوژنیک و میانجی‌های لیپیدی سبب نشت عروقی، انقباض برونش‌ها و افزایش حرکات روده می‌شوند که همگی از اجزای پاسخ زودرس هستند. سایتوکاین‌ها و میانجی‌های لیپیدی هر دو در ایجاد التهاب شرکت می‌کنند که جزئی از واکنش مرحلهٔ دیررس می‌باشد. آنزیم‌ها احتمالاً در آسیب بافتی شرکت می‌کنند. ائوزینوفیل‌های فعال‌شده پروتئین‌های کاتیونی از پیش ساخته شده و آنزیم‌هایی را رها می‌کنند که برای انگل‌ها و سلول‌های میزبان سمی هستند. تعدادی از آنزیم‌های گرانولی ائوزینوفیل‌ها احتمالاً در آسیب بافتی در بیماری‌های آلرژیک مزمن دخالت می‌کنند.
LTC4: لکوترین C4؛ PAF: فاکتور فعال‌کننده پلاکت؛ PGD2: پروستاگلندین D2؛ TNF: فاکتور نکروز دهنده تومور.

ماست‌سل‌ها هستند و در آسیب بافتی واکنش‌های ازدیاد حساسیت زودرس نقش دارند. تریپتاز در همهٔ ماست‌سل‌های انسان وجود دارد ولی در سایر انواع سلول‌ها یافت نمی‌شود. بنابراین، حضور تریپتاز در مایعات بیولوژیک انسان به عنوان شاخصی برای فعال‌شدن ماست‌سلها درنظر گرفته می‌شود و سنجش تریپتاز سرمی جهت تشخیص آنافیلاکسی و سایر اختلالات مرتبط با فعال‌شدن ماست‌سل مورد استفاده قرار گرفته است. کیماز در تعدادی از ماست‌سل‌های انسانی وجود دارد و حضور یا عدم حضور آن به عنوان معیاری برای تشخیص زیر رده‌های ماست‌سل‌های انسان که پیشتر به آنها اشاره شد به کار می‌رود. اعمال این آنزیم‌ها در بدن (in vivo) شناخته نشده است ولی اعمال متعددی که در شرایط in vitro مشاهده می‌شوند، نشان دهندهٔ اثرات بیولوژیک مهم آنها می‌باشند. برای نمونه، تریپتاز، کلاژناز را تجزیه و فعال می‌کند و در نتیجه باعث آسیب بافتی می‌گردد، در حالی که کیماز می‌تواند آنژیوتانسین I را به آنژیوتانسین II تبدیل نماید، که منجر به انقباض گذرای عروق، تجزیه غشای پایه اپیدرمی و تحریک ترشح موکوس می‌گردد. سایر آنزیم‌های موجود در گرانول‌های ماست‌سل‌ها، کربوکسی پپتیداز A و کاتپسین G می‌باشند. همچنین گرانول‌های بازوفیل‌ها محتوی آنزیم‌های متعددی هستند که تعدادی از آنها نظیر پروتئازهای خنثی در گرانول‌های ماست‌سل‌ها نیز یافت می‌شوند.

پروتئوگلیکان‌ها شامل هپارین و کندروئیتین سولفات نیز از اجزای اصلی گرانول‌های ماست‌سل‌ها و بازوفیل‌ها هستند. این مولکول‌ها دارای یک هستهٔ پلی‌پپتیدی و تعداد زیادی زنجیرهٔ جانبی گلیکوز آمینوگلیکان غیر شاخه‌دار می‌باشند که بار منفی شدیدی به مولکول‌ها می‌دهند. پروتئوگلیکان‌های موجود در گرانول‌ها به عنوان یک کانون ذخیره‌ای برای آمین‌های دارای بار مثبت، پروتئازها و سایر میانجی‌ها عمل می‌کنند و مانع از دسترسی آنها به بقیهٔ سلول می‌شوند. پس از اگزوسیتوز گرانولی، میانجی‌ها با سرعت‌های متفاوتی از پروتئوگلیکان‌ها رها می‌شوند؛ جداشدن آمین‌های وازواکتیو بسیار سریعتر از تریپتاز یا کیماز صورت می‌گیرد. به این ترتیب، پروتئوگلیکان‌ها احتمالاً کینتیک واکنش‌های ازدیاد حساسیت زودرس را کنترل می‌کنند.

میانجی‌های لیپیدی

فعال‌شدن ماست‌سل‌ها منجر به از نو ساخته‌شدن سریع میانجی‌های لیپیدی و رهاشدن آنها می‌گردد که اثرات متنوعی بر روی رگ‌های خونی، عضلهٔ صاف برونش‌ها و لکوسیت‌ها دارند. مهمترین میانجی‌های لیپیدی، آنهایی هستند که از اسید آراشیدونیک تولید شده توسط هیدرولیز وابسته به PLA_2 فسفولیپیدهای غشائی مشتق می‌شوند که قبلاً به آنها اشاره شد. اسید آراشیدونیک سپس توسط مسیر سیکلواکسیژناز یا مسیر لیپواکسیژناز متابولیزه می‌شود تا میانجی‌های واکنش‌های آلرژیک را تولید نماید.

مهمترین میانجی مشتق از اسید آراشیدونیک که توسط مسیر سیکلواکسیژناز در ماست‌سل‌ها تولید می‌شود، **پروستاگلاندین D_2** (PGD_2) می‌باشد. PGD_2 آزادشده به پذیرنده‌های سطح سلول‌های عضلهٔ صاف متصل می‌شود و به عنوان گشادکنندهٔ رگ و منقبض‌کنندهٔ برونش عمل می‌کند. همچنین PGD_2 باعث تقویت کموتاکسی نوتروفیل‌ها و تجمع آنها در نواحی التهاب می‌شود. ساخت PGD_2 به وسیلهٔ مهارکننده‌های سیکلواکسیژناز نظیر آسپیرین و سایر عوامل ضدالتهابی غیر استروئیدی مهار می‌گردد. این داروها ممکن است به صورت متناقض انقباض آسمی برونش را تشدید نمایند چرا که آنها اسید آراشیدونیک را به طرف تولید لوکوترین‌ها منحرف می‌نمایند، که بعداً شرح داده می‌شود.

مهمترین میانجی‌های مشتق از اسید آراشیدونیک که توسط مسیر لیپواکسیژناز تولید می‌شوند، **لکوترین‌ها** به ویژه لکوترین C_4 (LTC_4) و فرآورده‌های حاصل از تجزیهٔ آن یعنی LTD_4 و LTE_4 هستند که همهٔ آنها سیستینیل لکوترین نامیده می‌شوند. LTC_4 عمدتاً توسط ماست‌سل‌های مخاطی و بازوفیل‌ها تولید می‌شود ولی ماست‌سل‌های بافت همبند آن را تولید نمی‌کنند. لکوترین‌های مشتق از ماست‌سل به پذیرنده‌های اختصاصی سطح سلول‌های عضلات صاف که با پذیرنده‌های PGD_2 تفاوت دارند، متصل می‌شوند و باعث انقباض طولانی برونش‌ها می‌گردند. در مجموع لکوترین‌های سیستینیل که زمانی به نام «SRS-A» (slow-reacting substance of anaphylaxis) خوانده می‌شدند و اکنون تصور می‌شود میانجی‌های اصلی انقباض برونش‌ها در آسم باشند. با تزریق این لکوترین‌ها به داخل پوست، واکنش تورم

و قرمزی خاصی ایجاد می‌شود که برای مدت طولانی ادامه پیدا می‌کند.

سومین میانجی لیپیدی که توسط ماست‌سل‌ها، بازوفیل و همچنین انواع بسیاری از دیگر سلول‌ها تولید می‌شود، **فاکتور فعال‌کنندهٔ پلاکت** (platelet-activating factor [PAF]) نام دارد زیرا در ابتدا به عنوان القا کننده تجمع پلاکت‌های خرگوش کشف شد. PAF به عنوان مشتق فسفولیپیدهای غشایی ساخته می‌شود. PAF مستقیماً باعث انقباض برونش‌ها می‌شود، همچنین سبب برگشت سلول‌های اندوتلیال به حالت اولیه و نیز شل‌شدن عضلات صاف رگ‌ها می‌گردد. با وجود این، PAF بسیار هیدروفوب است و به سرعت توسط آنزیم پلاسمایی به نام PAF هیدرولاز تخریب شده و فعالیت‌های بیولوژیک آن محدود می‌شود. افرادی که نقص ارثی در PAF هیدرولاز دارند خطر بالایی جهت ابتلا به آسم با شروع زودرس دارند. میزان PAF و متابولیت‌های آن در آنافیلاکسی افزایش می‌یابد. در مدل‌های جوندگان، مهارکننده‌های فارماکولوژیک پذیرنده‌های PAF برخی از عوارض ازدیاد حساسیت زودرس را در ریه بهبود می‌بخشند ولی در کارآزمایی‌های بالینی، آنتاگونیست PAF دارای اثرات مفید اثبات شده‌ای نمی‌باشد. امکان دارد PAF در واکنش‌های مرحلهٔ دیررس یعنی جایی که لکوسیت‌های التهابی را می‌تواند فعال کند، اهمیت داشته باشد.

سایتوکاین‌ها

ماست‌سل‌ها انواع مختلفی از سایتوکاین‌ها را تولید می‌کنند که در ایجاد التهاب آلرژیک (واکنش مرحله دیررس) مشارکت می‌نمایند. این سایتوکاین‌ها شامل TNF، IL-1، IL-4، IL-5، IL-6، IL-9، IL-13، CCL3، CCL4 و فاکتورهای محرک کلنی مختلف نظیر IL-3 و فاکتور محرک کلنی گرانولوسیت-مونوسیت (GM-CSF) می‌باشند. همان طور که قبلاً شرح داده شد، فعال‌شدن ماست‌سل‌ها باعث تحریک نسخه‌برداری و ساخته شدن این سایتوکاین‌ها می‌گردد. سلول‌های Th2 فراخوانده شده به محل واکنش‌های آلرژیک نیز برخی از این سایتوکاین‌ها را تولید می‌نمایند. سایتوکاین‌هایی که از ماست‌سل‌های فعال شده، سلول‌های Th2 و احتمالاً ILCs آزاد می‌شوند، مسئول اصلی التهاب مرتبط با واکنش مرحلهٔ دیررس (late-phase reaction) می‌باشند. TNF سبب تحریک بروز مولکول‌های چسبان بر سطح سلول‌های اندوتلیال و همراه با کموکاین‌ها باعث ارتشاح نوتروفیل‌ها و مونوسیت‌ها به محل واکنش می‌گردد (فصل ۳ را ببینید). سایتوکاین‌های ماست‌سل‌ها، علاوه بر التهاب آلرژیک، در ایجاد پاسخ‌های ایمنی ذاتی نسبت به عفونت‌ها نیز شرکت دارند. برای نمونه، همان طوری که در قسمت‌های بعدی شرح خواهیم داد، مدل‌های موشی نشان می‌دهند که ماست‌سل‌ها برای دفاع مؤثر علیه تعدادی از عفونت‌های باکتریایی مورد نیاز هستند و این عمل اجرایی تا حدود زیادی توسط TNF میانجیگری می‌شود.

خصوصیات ائوزینوفیل‌ها

ائوزینوفیل‌ها گرانولوسیت‌هایی با منشاء مغز استخوان هستند که در ارتشاح التهابی واکنش‌های مرحلهٔ دیررس به فراوانی یافت می‌شوند و در بسیاری از روندهای پاتولوژیک مربوط به بیماری‌های آلرژیک مشارکت می‌کنند. GM-CSF، IL-3 و IL-5، تمایز ائوزینوفیل‌ها را در مغز استخوان از پیش‌سازهای میلوئیدی تقویت می‌کنند و این سلول‌ها بعد از بلوغ در خون گردش می‌کنند. به طور طبیعی، ائوزینوفیل‌ها در بافت‌های محیطی به ویژه در پوشش مخاطی دستگاه‌های تنفسی، گوارشی و ادراری - تناسلی یافت می‌شوند. گرانول‌های ائوزینوفیل‌ها حاوی پروتئین‌های بازی هستند که به رنگ‌های اسیدی مانند ائوزین متصل می‌شوند (جدول ۲-۲۰ و شکل ۲C-۲۰ را نگاه کنید). ائوزینوفیل‌ها میزان بسیار کمی از FcεRI را بارز می‌کنند و این پذیرنده فاقد زنجیره پیام‌رسان می‌باشد، بنابراین عملکرد آن در این سلول‌ها نامشخص است.

سایتوکاین‌های تولیدشده به وسیلهٔ سلول‌های Th2 و ILC2، فعال‌شدن ائوزینوفیل‌ها و فراخوانی آنها را به محل‌های واکنش مرحلهٔ دیررس تقویت می‌کنند. هر دو نوع سلول‌های Th2 و ILC2 از منابع IL-5 می‌باشند. IL-5 تولید ائوزینوفیل‌ها از مغز استخوان را تحریک کرده و یک فعال‌کننده قوی ائوزینوفیل بالغ است که توانایی این سلول‌ها را برای رهایی محتویات گرانولی تقویت می‌کند. در غیاب این سایتوکاین (به طور مثال در موش با حذف ژن IL-5) نقص در تعداد و عملکرد ائوزینوفیل وجود دارد. افراد مبتلا به آسم که با آنتی‌بادی‌های ضد IL-5 و یا پذیرنده IL-5 درمان شده‌اند نیز

کاهش تعداد ائوزینوفیل‌ها و بهبود علائم را نشان داده‌اند. ائوزینوفیل‌ها با میانجی ترکیبی از واکنش‌های متقابل مولکول‌های چسبان و کموکاین‌ها به محل واکنش مرحله دیررس و عفونت کرمی فراخوانده می‌شوند. ائوزینوفیل‌ها به سلول‌های اندوتلیال بارزکننده E-selectin و VCAM-1، که لیگاند اینتگرین VLA-4 می‌باشد، متصل می‌شوند. IL-4 تولید شده توسط سلول‌های Th2 ممکن است بروز مولکول‌های چسبان را برای ائوزینوفیل‌ها افزایش دهد. فراخوانی ائوزینوفیل و ارتشاح آن به بافت‌ها، به کموکاین ائوتاکسین (CCL11) بستگی دارد که در محل واکنش‌های آلرژیک توسط سلول‌های اپی‌تلیال تولید شده و به پذیرندهٔ کموکاینی CCR3 که بر روی ائوزینوفیل‌ها بارز می‌شود، متصل می‌گردد. علاوه بر آن، فرآورده کمپلمانی C5a و میانجی‌های لیپیدی PAF و LTB_4 که توسط ماست‌سل‌ها تولید می‌شوند، به عنوان عوامل جاذب شیمیایی ائوزینوفیل‌ها عمل می‌کنند.

ائوزینوفیل‌ها پس از فعال‌شدن، پروتئین‌های گرانولی خود را رها می‌کنند که برای میکروب‌ها سمی هستند و باعث آسیب به بافت‌های طبیعی می‌شوند. محتویات گرانولی ائوزینوفیل‌ها شامل هیدرولازهای لیزوزومی موجود در سایر گرانولوسیت‌ها و نیز پروتئین‌های اختصاصی ائوزینوفیل‌ها یعنی پروتئین بازی اصلی و پروتئین کاتیونی ائوزینوفیل می‌باشند که به ویژه برای ارگانیسم‌های کرمی سمی هستند. این دو پلی‌پپتید کاتیونی فعالیت آنزیمی شناخته شده‌ای ندارند ولی به پوشش کرم‌ها و دیواره سلولی باکتری‌ها و همچنین سلول‌های بافت‌های نرمال آسیب وارد می‌کنند. علاوه بر این، گرانول‌های ائوزینوفیل‌ها حاوی پراکسیداز ائوزینوفیلی می‌باشند که با میلوپراکسیداز موجود در نوتروفیل‌ها تفاوت دارد و تولید اسید هیپوکلریک یا هیپوبرومیک را کاتالیز می‌کند. این فرآورده‌ها نیز برای کرم‌ها، تک‌یاخته‌ها و سلول‌های میزبان سمی هستند.

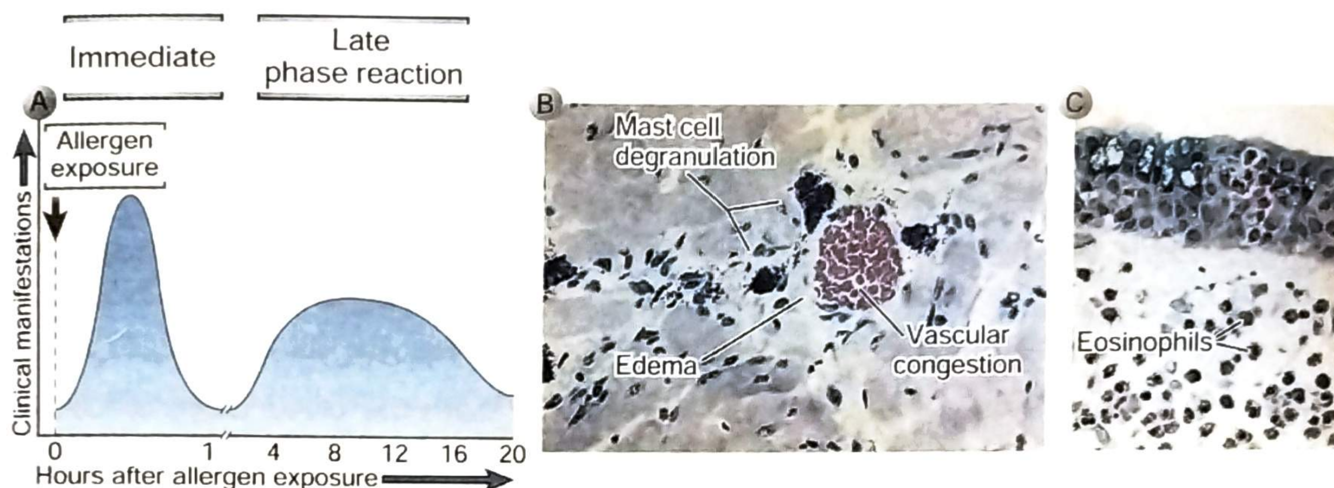
ائوزینوفیل‌های فعال‌شده، همانند ماست‌سل‌ها و بازوفیل‌ها، میانجی‌های لیپیدی شامل PAF، پروستاگلاندین‌ها و سیستینیل لوکوترین‌ها را تولید و آزاد می‌نمایند. این میانجی‌های لیپیدی حاصل از ائوزینوفیل‌ها احتمالاً در فرآیندهای پاتولوژیک بیماریهای آلرژیک مشارکت دارند. ائوزینوفیل‌ها انواعی از سایتوکاین‌ها را تولید می‌کنند. از جمله IL-4 و TGF-β که به ترتیب پاسخ‌های التهابی و فیبروز را پیش می‌برند. در مقایسه با سایر سلول‌ها، ائوزینوفیل‌ها مقادیر زیادی از پروتئین گالکتین ۱۰ (galectin-10) را تولید می‌کنند. هنگامی که این پروتئین از ائوزینوفیل‌های فعال و در حال مرگ آزاد می‌شود متراکم شده و کریستال‌هایی به نام شارکوت- لیدن تشکیل می‌دهد. این کریستال‌ها اغلب در محل‌های التهاب مزمن تیپ ۲ از جمله برونش افراد مبتلا به آسم آلرژیک یافت می‌شوند. شواهد تجربی نشان می‌دهد که کریستال‌های شارکوت- لیدن دارای چندین فعالیت پیش‌التهابی از جمله فعال‌سازی اینفلامازوم و فعال‌کردن DCها برای القای تمایز سلول Th2 می‌باشند. این اثرات در حیوانات تجربی به وسیله درمان با آنتی‌بادی‌هایی که اختصاصاً تشکیل کریستال توسط گالکتین ۱۰ را متوقف می‌کنند، کاهش می‌یابد.

واکنش‌های وابسته به IgE و ماست‌سل

سلول‌ها و میانجی‌هایی که به آن‌ها اشاره شد، مسئول تغییرات عروقی سریع و پاسخ‌های التهابی بعد از آن می‌باشند که در واکنش‌های آلرژیک رخ می‌دهد (شکل ۷-۲۰). در ادامه این واکنش‌های زودرس و دیررس را شرح می‌دهیم.

واکنش زودرس

تغییرات عروقی اولیه که در جریان واکنش‌های ازدیاد حساسیت زودرس اتفاق می‌افتند به صورت «واکنش تورم و قرمزی» (wheal and flare reaction) در برابر تزریق داخل درمی یک آلرژن بروز می‌کنند (شکل ۸-۲۰). اگر فردی که قبلاً با یک آلرژن مواجه شده و آنتی‌بادی IgE تولید کرده است از طریق تزریق داخل درمی با همان آنتی‌ژن مواجه شود، محل تزریق به دلیل اتساع موضعی رگ‌های خونی مملو از گلبول‌های قرمز، سرخ می‌شود. سپس بر اثر نشت پلاسما از وریدچه‌ها، موضع به سرعت متورم می‌گردد. این برآمدگی نرم، **تورم** (wheal) نامیده می‌شود که می‌تواند ناحیه‌ای از پوست به قطر چندین سانتی‌متر را دربر گیرد. در مرحلهٔ بعد، رگ‌های خونی حاشیهٔ ناحیهٔ متورم اتساع یافته و از گلبول‌های قرمز پر می‌شوند و به این ترتیب یک نوار سرخ مشخص به نام **قرمزی** (flare) را به وجود می‌آورند. تمامی این واکنش تورم و قرمزی ظرف

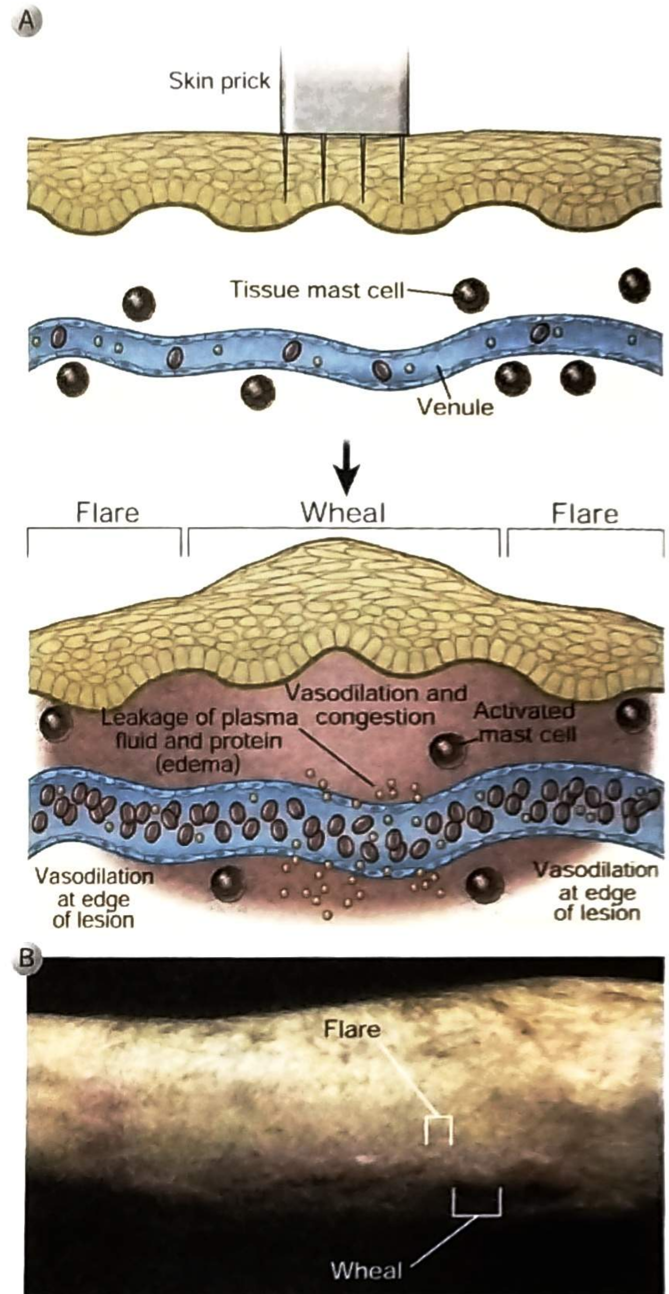


شکل ۷-۲۰. واکنش‌های زودرس و فاز دیررس آلرژی. **A**. کینتیک‌ها. واکنش زودرس عروق و عضلات صاف به آلرژن در ظرف چند دقیقه پس از چالش (برخورد با آلرژن در فردی که قبلاً حساس شده است) رخ می‌هد و واکنش فاز دیررس ۲ تا ۲۴ ساعت بعد روی می‌دهد. **C،B**. مورفولوژی. واکنش زودرس (B) با اتساع عروق، پرخونی و ادم مشخص می‌شود و واکنش فاز دیررس (C) با ارتشاح التهابی غنی از ائوزینوفیل‌ها، نوتروفیل‌ها و سلول‌های T مشخص می‌گردد.

مدت ۵ تا ۱۰ دقیقه پس از تجویز آنتی‌ژن ظاهر می‌شود و معمولاً در کمتر از یک ساعت فروکش می‌کند.

واکنش تورم و قرمزی وابسته به IgE و ماست‌سل‌ها می‌باشد. مشاهدات هیستولوژیک نشان می‌دهند که ماست‌سل‌ها در ناحیهٔ تورم و قرمزی گرانول‌های سیتوپلاسمی خود را تخلیه می‌کنند (یعنی نشانه‌هایی از آزادسازی میانجی‌های از پیش ساخته شده دارند). ارتباط تصادفی IgE و ماست‌سل‌ها با ازدیاد حساسیت زودرس اولین بار از آزمایش‌های انتقال غیرفعال آنتی‌بادی‌های IgE از یک فرد آلرژیک به یک گیرندهٔ سالم استنتاج شد. برای نمونه می‌توان واکنش‌های ازدیاد حساسیت علیه یک آلرژن را از طریق تزریق اولیه IgE از یک فرد آلرژیک به پوست افراد غیر پاسخگو ایجاد کرد. این گونه آزمایش‌های انتقال انتخابی (adoptive transfer) نخستین بار با سرم به دست آمده از افراد ایمن شده انجام گردیدند و فاکتور سرمی مسئول واکنش را رآژین (reagin) نامیدند. به همین دلیل، هنوز هم گاهی مولکول‌های IgE را آنتی‌بادی‌های رآژینیک می‌نامند. آزمایشات بعدی نشان دادند که پاسخ قرمزی و تورم می‌تواند از طریق تزریق آنتی‌بادی‌های ضد IgE مجدداً ایجاد شوند؛ که این آنتی‌بادی‌ها موجب اتصال متقاطع FcεRI سطح ماست‌سل که IgE به آن متصل است می‌شود. واکنش پوستی که آنتی‌ژن به دنبال انتقال انتخابی IgE آغاز می‌کند، آنافیلاکسی پوستی غیرفعال (passive cutaneous anaphylaxis) نامیده می‌شود.

واکنش تورم و قرمزی در اثر حساس‌شدن ماست‌سل‌های پوست در اثر اتصال IgE به FcεRI، اتصال متقاطع IgE در اثر آنتی‌ژن و فعال‌شدن ماست‌سل‌ها همراه با آزادسازی میانجی‌ها به ویژه هیستامین ایجاد می‌شود. هیستامین به پذیرنده‌های هیستامین بر روی سلول‌های آندوتلیال وریدچه‌ها متصل می‌شود و سلول‌های آندوتلیال PGI_2 و نیتریک اکساید تولید و رها می‌نمایند و این میانجی‌ها موجب گشادشدن و نشت عروقی می‌شوند که قبلاً شرح داده شد. به نظر می‌رسد که ماست‌سل‌های پوست تنها مقدار مختصری میانجی‌هایی با اثر بلندمدت نظیر لوکوترین‌ها تولید می‌نمایند و به این جهت پاسخ تورم و قرمزی به سرعت فروکش می‌نماید. متخصصین آلرژی برای آزمون آلرژی به آنتی‌ژن‌های مختلف در بیماران، از نمونه‌های آنتی‌ژنی بر روی پوست (patches test) یا تجویز از طریق خراش پوستی با سوزن‌های کوچک (prick test) استفاده می‌کنند تا توانایی این آنتی‌ژن‌ها در برانگیختن واکنش‌های تورم و قرمزی را ارزیابی نمایند.



شکل ۸-۲۰. واکنش تورم و قرمزی در پوست و تست‌های پوستی آلرژی. A. جهت انجام تست‌های بالینی آلرژی، آنتی‌ژن‌های متفاوتی به وسیلهٔ سوزن‌های کوتاهی به درون پوست تزریق می‌شود. بیماران دارای آلرژی به یک آنتی‌ژن، IgE از قبل تولید شده اختصاصی به آنتی‌ژن را بر سطح ماست‌سل‌های پوست خواهند داشت و ماست‌سل‌ها فعال خواهند شد. در پاسخ به آزادشدن میانجی‌های ماست‌سل‌ها از طریق تحریک آنتی‌ژنی، رگ‌های خونی موضعی ابتدا متسع شده و سپس نسبت به مایع و مولکول‌های بزرگ نفوذپذیر می‌شوند و ایجاد سرخی و تورم موضعی (wheal) می‌نمایند. اتساع بعدی رگ‌ها در حاشیهٔ ناحیه متورم شده نوار قرمزی ایجاد می‌کند (flare). **B.** عکسی از یک تست پوستی مثبت که واکنش تورم و قرمزی را در پاسخ به تزریق یک آلرژن در پوست نشان می‌دهد.

واکنش فاز دیررس

۲ تا ۴ ساعت پس از واکنش تورم و قرمزی زودرس، واکنش مرحلهٔ دیررس به وقوع می‌پیوندد که از تجمع لکوسیت‌های التهابی از جمله نوتروفیل‌ها، ائوزینوفیل‌ها، بازوفیل‌ها و سلول‌های T یاریگر تشکیل شده است (شکل ۷-۲۰). التهاب تا حدود ۲۴ ساعت بعد به اوج خود می‌رسد و سپس به تدریج فروکش می‌کند. واکنش مرحلهٔ دیررس را مانند واکنش تورم و قرمزی می‌توان به وسیلهٔ انتقال انتخابی IgE ایجاد کرد و نیز می‌توان به وسیلهٔ آنتی‌بادی‌های ضد IgE یا عوامل فعال‌کنندهٔ ماست‌سل‌ها، واکنش مشابهی را به وجود آورد. ماست‌سل‌ها سایتوکاین‌هایی نظیر فاکتور نکروزدهندهٔ تومور (TNF) را تولید می‌کنند که بروز مولکول‌های چسبان لکوسیتی مانند E-selectin و مولکول چسبان بین‌سلولی نوع ۱ ICAM-1 (intercellular adhesion molecule 1) را بر سطح اندوتلیوم افزایش می‌دهد و کموکاین‌ها که باعث فراخوانی لکوسیت‌های خون می‌شوند (فصل ۳). بنابراین، فعال‌شدن ماست‌سل‌ها می‌تواند هجوم لکوسیت‌ها به درون بافت‌ها را افزایش دهد. ائوزینوفیل‌ها و سلول‌های T یاریگر مشخصاً لکوسیت‌هایی هستند که در واکنش‌های فاز دیررس دیده می‌شوند. اگرچه سلول‌های Th2 جمعیت غالب سلول‌های T را در واکنش‌های دیررس بدون عارضه تشکیل می‌دهند، ارتشاح سلولی که در درماتیت آتوپیک مزمن و آسم یافت می‌شوند شامل سلول‌های Th1 و Th17 و همچنین سلول‌های T که هر دو سایتوکاین IFNγ و IL-17 را تولید می‌کنند، می‌باشد. نوتروفیل‌ها نیز اغلب در این واکنش‌ها حضور دارند. ائوزینوفیل‌ها و سلول‌های Th2 هر دو CCR4 و CCR3 را بیان می‌کنند و کموکاین‌هایی که به این پذیرنده‌ها متصل می‌شوند توسط تعداد وسیعی از انواع سلول‌ها در جایگاه‌های واکنش‌های ازدیاد حساسیت زودرس مثل سلول‌های اپی‌تلیال تولید می‌شوند.

واکنش فاز دیررس ممکن است بدون وقوع واکنش ازدیاد حساسیت زودرس مشخصی رخ دهد. آسم برونشی بیماری است که در آن دوره‌های التهاب مکرر همراه با تجمع ائوزینوفیل‌ها و سلول‌های Th2، بدون وجود تغییرات عروقی (که مشخصه پاسخ فوری است) دیده می‌شود. در چنین اختلالاتی، ممکن است ماست‌سل‌ها به میزان اندکی

فعال شوند و سایتوکاین‌هایی که واکنش‌های فاز دیررس را القاء می‌کنند عمدتاً توسط سلول‌های T تولید می‌شوند.

استعداد ژنتیکی به بیماری‌های آلرژیک

تمایل به ایجاد آلرژی تحت تأثیر توارث ژن‌های متعددی قرار دارد. بیماری آتوپی اغلب چندین عضو از یک خانواده را تحت تأثیر قرار می‌دهد و اگرچه الگوی توارث کامل این اختلال چندژنی است، لیکن مطالعات نشان داده‌اند که طریقهٔ انتقال آتوپی، اتوزومال است. در یک خانواده، عضو هدف بیماری آتوپی متفاوت است. از این رو، رینیت آلرژیک (تب یونجه یا hay fever)، آسم و درماتیت آتوپیک (اگزما) به درجات متغیر در افراد مختلف یک خانواده و در زمان‌های مختلف بروز می‌کنند اما در تمامی این افراد میزان IgE پلاسما بیش از حد متوسط می‌باشد.

روش‌های گوناگونی جهت شناسایی ژن‌هایی که خطر ابتلا به بیماری‌های آلرژیک را دربر دارند ارائه شده است که شامل کلونینگ مکانی (positional cloning)، مطالعات ژن‌های کاندید (candidate gene studies) و همبستگی گسترده ژنومی (genome-wide association) می‌باشند. با بکار بردن این روش‌ها بسیاری از واریانت‌های ژن‌های مختلف که مرتبط با استعداد بیشتری برای ابتلا به آسم و دیگر بیماری‌های آتوپیک می‌باشند شناخته شده است (جدول ۳-۲۰). براساس عملکردهای شناخته شده پروتئین‌های کد شده توسط بسیاری از این ژن‌ها، یک سری فرضیات منطقی در مورد اینکه چگونه بروز یا عملکرد تغییر یافته این پروتئین‌ها ممکن است در ایجاد یا شدت بیماری‌های آلرژیک تأثیر بگذارد، شکل می‌گیرد. با این وجود، ما هنوز در مورد اینکه آیا پلی‌مورفیسم ژنتیکی مرتبط با افزایش ریسک برای ابتلا به آلرژی، واقعاً بروز یا عملکرد پروتئین‌های کد شده را تغییر می‌دهد یا نه، اطلاعات کمی در دسترس داریم و در بسیاری از موارد مشخص نیست که چگونه عملکرد بسیاری از پروتئین‌های کد شده در ایجاد آلرژی اثر می‌گذارد.

یکی از اولین یافته‌های قابل توجه از مطالعات ژنتیکی آلرژی، شناسایی یک لوکوس مستعدکننده به آتوپی می‌باشد که بر روی کروموزوم 5q، نزدیک به محل مجموعهٔ ژن‌های کدکنندهٔ سایتوکاین‌های IL-4، IL-5، IL-9 و IL-13 قرار دارد. این ناحیه مورد توجه فراوان می‌باشد زیرا ارتباطی بین ژن‌های متعددموجود در این ناحیه و مکانیزم‌های تنظیم IgE و رشد و تمایز ماست‌سل‌ها و ائوزینوفیل‌ها وجود دارد. در بین ژن‌های این مجموعه، به نظر می‌رسد پلی‌مورفیسم‌های ژن IL-33 قویترین ارتباط را با آسم دارد. در مطالعات همبستگی گسترده ژنومی (genom-wide association studies) ژن‌های مستعد کننده به آسم، لوکوسی که حاوی ژن کد کننده IL-33 و یک جزء از پذیرنده IL-33 و فاکتور نسخه‌برداری $ROR\alpha$ می‌باشد، شناسایی شده است. همان‌طور که قبلاً شرح داده شد، IL-33، سایتوکاینی است که از سلول‌های اپی‌تلیال آسیب دیده آزاد می‌شود و القاءکننده التهاب نوع ۲ می‌باشد که در این نوع التهاب سلول‌های Th2 و ILCهای نوع ۲، IL-5 و IL-13 آزاد می‌کنند. $ROR\alpha$ جهت تمایز ILC2 مورد نیاز می‌باشد.

موتاسیون‌هایی که منجر به عدم بروز یا عملکرد پروتئین فیلاگرین (filaggrin) می‌شوند، خطر عمدهٔ ابتلا به درماتیت آتوپیک را در اوایل کودکی و به دنبال آن بیماری‌های آلرژیک از جمله آسم را به همراه خواهد داشت. همان‌طور که قبلاً توصیف شد، فیلاگرین برای عملکرد سد پوست و حفظ آب مورد نیاز می‌باشد و فقدان این پروتئین موجب افزایش آسیب به کراتینوسیت و آزادشدن سایتوکاین و همچنین ورود آلرژن به درم می‌شود. بنابراین موتاسیون‌های فیلاگرین ممکن است با افزایش دسترسی آلرژن‌ها به سیستم ایمنی، خطر ابتلا به بیماری آلرژیک را افزایش دهند.

برخی از ژن‌هایی که محصولات آنها پاسخ‌های ایمنی ذاتی به عفونت‌ها را تنظیم می‌کنند، با آلرژی و آسم ارتباط دارند. اینها عبارتند از CD14، جزئی از پذیرنده لیپوپلی‌ساکارید، و TLR2 و TLR4. این احتمال وجود دارد که پلی‌مورفیسم‌ها یا موتاسیون در ژن‌هایی که منجر به افزایش یا کاهش پاسخ‌های ایمنی ذاتی به ارگانیسم‌های عفونی شایع می‌شوند، در خطر ایجاد آتوپی تأثیر داشته باشند. دیگر مطالعات همبستگی گسترده ژنومی وجود ارتباط معنی‌داری بین واریانت‌های شایع انواع بیشماری از ژن‌ها با آسم و دیگر بیماری‌های آتوپیک را مشخص کرده است، هر چند عملکرد محصولات این ژن‌ها ناشناخته است، یا ارتباط بین عملکردهای شناسایی شده آنها با ایجاد بیماری آتوپیک نامشخص است.

جدول ۳-۲۰. مثال‌هایی از ژن‌های مرتبط با آتوپی و آسم

ژن‌های کاندید یا پروتئین کدشده	محل کروموزومی	ارتباط با بیماری	نقش فراورده‌های ژنی در بیماری
ژن‌هایی در مجموعه ژنی سایتوکاین (IL-4، IL-5، IL-13)، CD14، پذیرنده β_2 آدرنرژیک	5q	آسم	IL-4 و IL-13 سوئیچینگ به IgE را باعث می‌شود، IL-5 سبب افزایش و فعال‌شدن ائوزینوفیل‌ها می‌شود؛ CD14 جزئی از پذیرندهٔ LPS است که از طریق تعامل با TLR4 ممکن است تعادل بین پاسخ‌های Th1 و Th2 به آنتی‌ژن‌ها را تحت تأثیر قرار دهد؛ پذیرندهٔ β_2 آدرنرژیک انقباض عضله صاف برونشی را تنظیم می‌کند
MHC کلاس II	6p	آسم	ممکن است بعضی آلل‌ها پاسخ‌های سلول T به آلرژن‌ها را تنظیم کنند
زنجیرهٔ FcεRIβ	11q	آسم	باعث فعال‌شدن ماست‌سل‌ها می‌شود
فاکتور سلول بنیادی، IFN-γ، STAT6	12q	آسم	فاکتور سلول بنیادی، رشد و تمایز ماست‌سل را تنظیم می‌کند؛ IFN-γ با اعمال IL-4 مقابله می‌کند؛ STAT6 میانجی انتقال سیگنال IL-4 می‌باشد
زنجیرهٔ α پذیرندهٔ IL-4	16	آسم	زیرواحد پذیرنده‌های IL-4 و IL-13
ADAM33	20p	آسم	متالوپروتئینازی که در بازسازی مجاری هوایی نقش دارد
فیلاگرین (Filaggrin)	1q	درماتیت آتوپیک	جزئی از کراتینوسیت‌های کاملاً تمایز یافته که برای عملکرد سد اپی‌تلیال مهم است.
IL-33 پذیرنده IL-33	2q	آسم	IL-33 موجب القای سایتوکاین‌های نوع ۲ در سلول‌های T، ماست‌سل‌ها، ائوزینوفیل‌ها و سلول‌های لنفوئیدی ذاتی می‌شود.
ORMDL3	17q	آسم	پاسخ استرس در اندوپلاسمیک رتیکولوم (ER)
فسفودی‌استراز 4D	5q	آسم	cAMP را تجزیه می‌نماید و انقباض‌پذیری عضلات صاف مجاری هوایی را تنظیم می‌نماید
TSLP	5q	آسم	باعث فعال‌شدن سلول‌های دندریتیک پوستی می‌شود

ADAM33, Disintegrin and metalloprotease domain 33; cAMP, cyclic adenosine monophosphate; ER, endoplasmic reticulum; FcεRI, Fcε receptor type I; IFN-γ, interferon-γ; Ig, Immunoglobulin; IL, interleukin; ILCs, Innate lymphoid cells; LPS, lipopolysaccharide; MHC, Major histocompatiblity complex; ORMDL3, Orosomucoid like 3; PHF11, Plant homeodomain finger protein 11; Stat6, signal transducers and activators of transcription-6; TLR, Toll-like receptors; TSLP, Thymic stromal lymphopoietin.

عوامل محیطی در آلرژی

کاملاً بدیهی می‌باشد که اثرات محیطی به عنوان عامل مهمی در ایجاد آلرژی محسوب می‌شود و با فاکتورهای خطر ژنتیکی همراهی می‌کند. اثرات محیطی شامل برخورد با آلرژن‌ها، ارگانیسم‌های عفونی و احتمالاً فاکتورهای دیگری که بر عملکرد سد مخاطی تأثیر می‌گذارند مانند آلودگی هوا می‌باشند. علاوه بر این زمانی از دوره زندگی که تماس با این عوامل محیطی صورت می‌گیرد، به ویژه تماس در اوایل زندگی، دارای اهمیت می‌باشد.

برخورد با میکروب‌ها در اوایل دوران کودکی ممکن است خطر ایجاد آلرژی را کاهش دهد. یک احتمال برای شیوع بالای آسم و دیگر بیماری‌های آتوپیک در کشورهای صنعتی این می‌باشد که میزان عفونت‌ها و یا مواجهه با محصولات میکروبی در این کشورها معمولاً کمتر

است. یافته‌های اپیدمیولوژیک مختلفی نشان داده‌اند که برخورد با میکروب‌های محیطی در اوایل دوران کودکی، مانند آنهایی که در مزارع وجود دارند ولی در شهرها یافت نمی‌شوند، همراه با کاهش شیوع بیماری‌های آلرژیک می‌باشند. براساس این یافته‌ها فرضیه بهداشت **(hygiene hypothesis)** پیشنهاد شد که بیانگر این مطلب می‌باشد که تماس زودرس و حتی تماس perinatal (نوزادی)، با میکروب‌های کومنسال و محیطی و عفونت‌ها منجر به بلوغ تنظیم شده سیستم ایمنی و شاید تکامل زودهنگام سلول‌های T تنظیمی گردد. در نتیجه این افراد در مرحله دیرتر زندگی خود، به احتمال کمتری دچار افزایش پاسخ‌های Th2 نسبت به آنتی‌ژن‌های غیرعفونی محیطی خواهند شد و هم چنین به احتمال کمتری دچار بیماری‌های آلرژیک می‌گردند.

عفونت‌های ویروسی و باکتریایی دستگاه تنفسی به عنوان فاکتور مستعدکننده، در ایجاد آسم و تشدید آسمی که از قبل وجود داشته، نقش دارند. تخمین زده می‌شود که عفونت‌های ویروسی دستگاه تنفس، زمینهٔ بیش از ۸۰ درصد از حمله‌های آسمی در کودکان می‌باشد. شاید به نظر می‌رسد که این امر در تناقض با فرضیه بهداشت باشد اما این آسم مرتبط با عفونت‌ها، در اثر پاتوژن‌های انسانی که باعث آسیب مخاط ریه می‌شوند به‌وجود می‌آید. در حالی که اطلاعات حمایت کننده فرضیه بهداشت، در معرض قرارگرفتن با تعداد زیادی از باکتری‌های محیطی که لزوماً به آسیب بافتی مرتبط نیستند را مورد توجه قرار داده‌اند. برخی از مطالعات اپیدمیولوژی نشان می‌دهند که نقص کلونیزه شدن میکروب‌های کومنسال خاصی در مجاری تنفسی یاگوارشی در اوایل زندگی خطر ابتلا به عفونت‌های ویروسی تنفسی را افزایش می‌دهد که این امر القاکنندهٔ آسم می‌باشد.

بیماری‌های آلرژیک در انسان: پاتوژنز و درمان

تظاهرات بیماری‌های آلرژیک بستگی به بافت‌هایی دارد که مدیاتورهای ماست‌سل و سایتوکاین‌های نوع ۲ اثرات خود را در آن اعمال می‌کنند و نیز به مزمن‌بودن فرآیند التهابی حاصله ارتباط دارد. افراد آتوپیک ممکن است یک یا چند نوع آلرژی داشته باشند که شایع‌ترین اشکال آن عبارتند از: رینیت آلرژیک، آسم برونشی، درماتیت اتوپیک و آلرژی‌های غذائی. اغلب، یک فرد به بیش از یک اختلال آتوپیک دچار می‌شود. تظاهرات بالینی درماتیت آتوپیک در نوزادان که بعدها در سنین کودکی با بروز رینیت آلرژیک و آسم ادامه پیدا می‌کند، تحت عنوان پیشروی آتوپیک (atopic march) شناخته می‌شود و به این سه بیماری که بعداً شرح داده می‌شوند، در مجموع سه‌گانه آتوپیک (atopic triad) گفته می‌شود. ویژگی‌های بالینی و پاتولوژیک واکنش‌های آلرژیک به چندین دلیل برحسب محل آناتومیک آنها تغییر می‌کنند. محل برخورد با آلرژن می‌تواند تعیین‌کنندهٔ اندام‌ها یا بافت‌های درگیر باشد که ماست‌سل‌ها و سلول‌های Th2 در آن فعال شده‌اند. برای نمونه، آنتی‌ژن‌های استنشاقی باعث رینیت یا آسم می‌شوند؛ آنتی‌ژن‌های خوراکی اغلب استفراغ و اسهال ایجاد می‌کنند. اگرچه معمولاً واکنش‌های موضعی در محل ورود آلرژن رخ می‌دهند اما بسیاری از آلرژن‌هایی که به طور استنشاقی و یا خوراکی وارد شده‌اند، می‌توانند به طور گسترده‌ای منتشر شوند و بدون وابستگی به محل ورود آلرژن، موجب بروز علائمی در سرتاسر بدن گردند. آنتی‌ژن‌های تزریقی از جمله داروها، می‌توانند سریعاً سبب بروز اثرات سیستمیک شوند. تراکم ماست‌سل‌ها در اندام‌های هدف مختلف، شدت پاسخ‌ها را نیز تحت تأثیر قرار می‌دهد. ماست‌سل‌ها به فراوانی در پوست و مخاط دستگاه‌های تنفسی و گوارشی یافت می‌شوند و به همین دلیل این بافت‌ها بیشترین آسیب را در واکنش‌های ازدیاد حساسیت زودرس متحمل می‌شوند. فنوتیپ ماست‌سل‌های موضعی، خصوصیات واکنش ازدیاد حساسیت زودرس را تحت تأثیر قرار می‌دهند. برای نمونه، ماست‌سل‌های بافت همبند با دارا بودن هیستامین فراوان مسئول واکنش‌های تورم و قرمزی در پوست هستند.

در بخش بعدی، ویژگی‌های اصلی تظاهرات بیماری‌های آلرژیک را در بافت‌های مختلف شرح خواهیم داد.

آنافیلاکسی سیستمیک

آنافیلاکسی یک واکنش سیستمیک ازدیاد حساسیت زودرس است که ویژگی‌های آن، ادم در بسیاری از بافت‌ها و کاهش فشارخون به علت گشادشدن و نشت

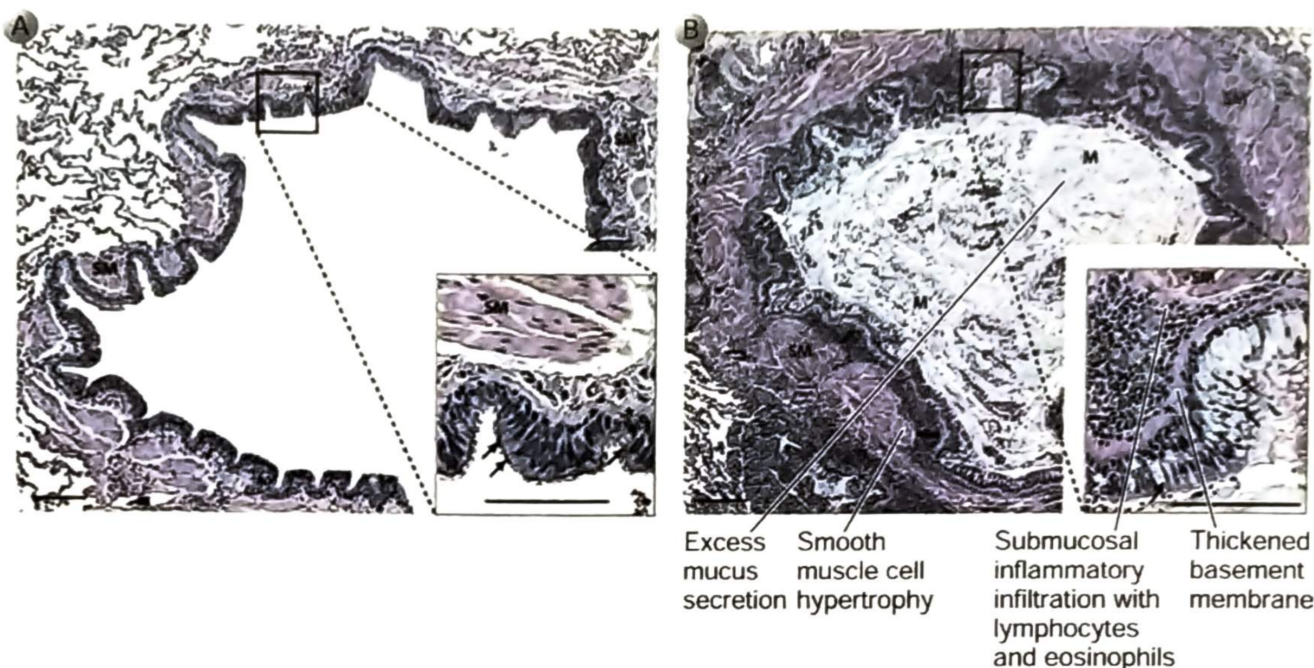
عروقی می‌باشد. این اثرات معمولاً ناشی از حضور سیستمیک آنتی‌ژن می‌باشد که از راه تزریق، نیش حشرات یا جذب از سطوح اپی‌تلیالی نظیر مخاط روده وارد بدن شده است. آلرژن‌هایی که اغلب باعث آنافیلاکسی می‌شوند شامل آنتی‌بیوتیک‌های خانواده پنی‌سیلین، پروتئین‌هایی در بادام زمینی، tree nuts، ماهی، صدف، شیر، تخم‌مرغ‌ها و نیش زنبور می‌باشند اما بسیاری از داروها، غذاها و عوامل آسیب‌رسان محیطی دیگر نیز دارای این اثر می‌باشند. آلرژن با فعال‌نمودن ماست‌سل‌ها در بسیاری از بافت‌ها موجب آزادشدن میانجی‌هایی می‌شوند که به بسترهای عروقی در سراسر بدن دسترسی می‌یابند. کاهش تون (tone) رگ‌ها و نشت پلاسما که تحت تأثیر میانجی‌های ماست‌سل صورت می‌پذیرد، به افت چشمگیر فشار خون یا شوک منجر می‌گردد که شوک آنافیلاکتیک نامیده شده و اغلب کشنده می‌باشد. میانجی‌های ماست‌سل، به وسیلهٔ ادم حنجره، انقباض برونش و تولید بیش از حد موکوس برونشی، باعث اختلال تنفس می‌شوند. اغلب، اسهال ناشی از افزایش حرکات روده‌ای و ترشحات موکوسی در روده و همچنین ضایعات خارش‌دار (کهیر) در پوست به وجود می‌آید. معمولاً آنافیلاکسی در حد ثانیه تا یک ساعت بعد از برخورد با یک آلرژن اتفاق می‌افتد حدود ۲۰٪ از بیماران تا ۱۲ ساعت بعد از اولین حمله، بدون برخورد با آلرژن، دچار عود مجدد علائم می‌شوند. این امر اغلب، واکنش آنافیلاکسی دیررس نامیده می‌شود اما نباید با واکنش‌های فاز دیررس به آلرژن که قبلاً شرح داده شد، اشتباه گرفته شود. مشخص نیست کدام یک از میانجی‌های ماست‌سل‌ها در شوک آنافیلاکتیک بیشترین اهمیت را دارند. درمان اساسی، تزریق اپی‌نفرین است که می‌تواند به وسیلهٔ بازگشت اثرات منقبض‌کنندهٔ برونشی و وازودیلاتوری میانجی‌های مختلف ماست‌سل‌ها، زندگی فرد را نجات دهد. بعلاوه اپی‌نفرین برون‌ده قلب را نیز بهبود می‌بخشد و به این ترتیب فرد را از خطر کلاپس جریان خون نجات می‌دهد. آنتی‌هیستامین‌ها اغلب برای بیماران دچار آنافیلاکسی تجویز می‌شوند اما اثربخشی آنها اثبات نشده است.

آسم

آسم شامل گروهی از بیماری‌های ریوی می‌باشد که به وسیله انسداد متناوب قابل برگشت مجاری هوایی و افزایش واکنش‌پذیری سلول‌های عضله صاف برونش شناخته می‌شود که اغلب بر اثر تکرار واکنش‌های ازدیاد حساسیت زودرس و واکنش‌های آلرژیک فاز دیررس به وجود می‌آید (شکل ۹-۲۰). بیماران از حملات انقباض برونشی و افزایش تولید موکوس غلیظ رنج می‌برند که منجر به انسداد برونش‌ها و تشدید مشکلات تنفسی می‌گردند. آسم در بالغین غالباً با بیماری مزمن انسدادی ریه همراه است و مجموعهٔ این بیماری‌ها می‌توانند موجب انسداد غیرقابل برگشت مجاری هوایی شوند. افراد مبتلا دارای عوارض قابل توجه می‌باشند و در برخی افراد، آسم به مرگ آنها می‌انجامد. حدوداً ۲۵ میلیون نفر از مردم ایالات متحده به آسم مبتلا هستند و میزان فراوانی این بیماری در طول ۳۰ الی ۴۰ سال گذشته افزایش داشته است. میزان شیوع آسم در سایر کشورهای صنعتی تقریباً مشابه است و نسبت به نواحی کم درآمدتر جهان، بالاتر می‌باشد.

حدود ۷۰ درصد از موارد آسم با واکنش‌های وابسته به IgE که نشانگر آتوپی است همراه می‌باشد. در ۳۰ درصد باقیمانده بیماران، وقوع آسم توسط محرک‌های غیر ایمنی نظیر داروها، سرما و ورزش آغاز می‌شود. حتی در افراد آسمی غیر آتوپیک، پاتوفیزیولوژی انقباض مجاری هوائی روند مشابهی دارد که نشان می‌دهد احتمالاً مکانیسم‌های دیگر تخلیهٔ گرانول‌های ماست‌سل‌ها (نظیر نوروترانسمیترهایی که به طور موضعی تولید شده‌اند) در ایجاد بیماری دخالت می‌کنند.

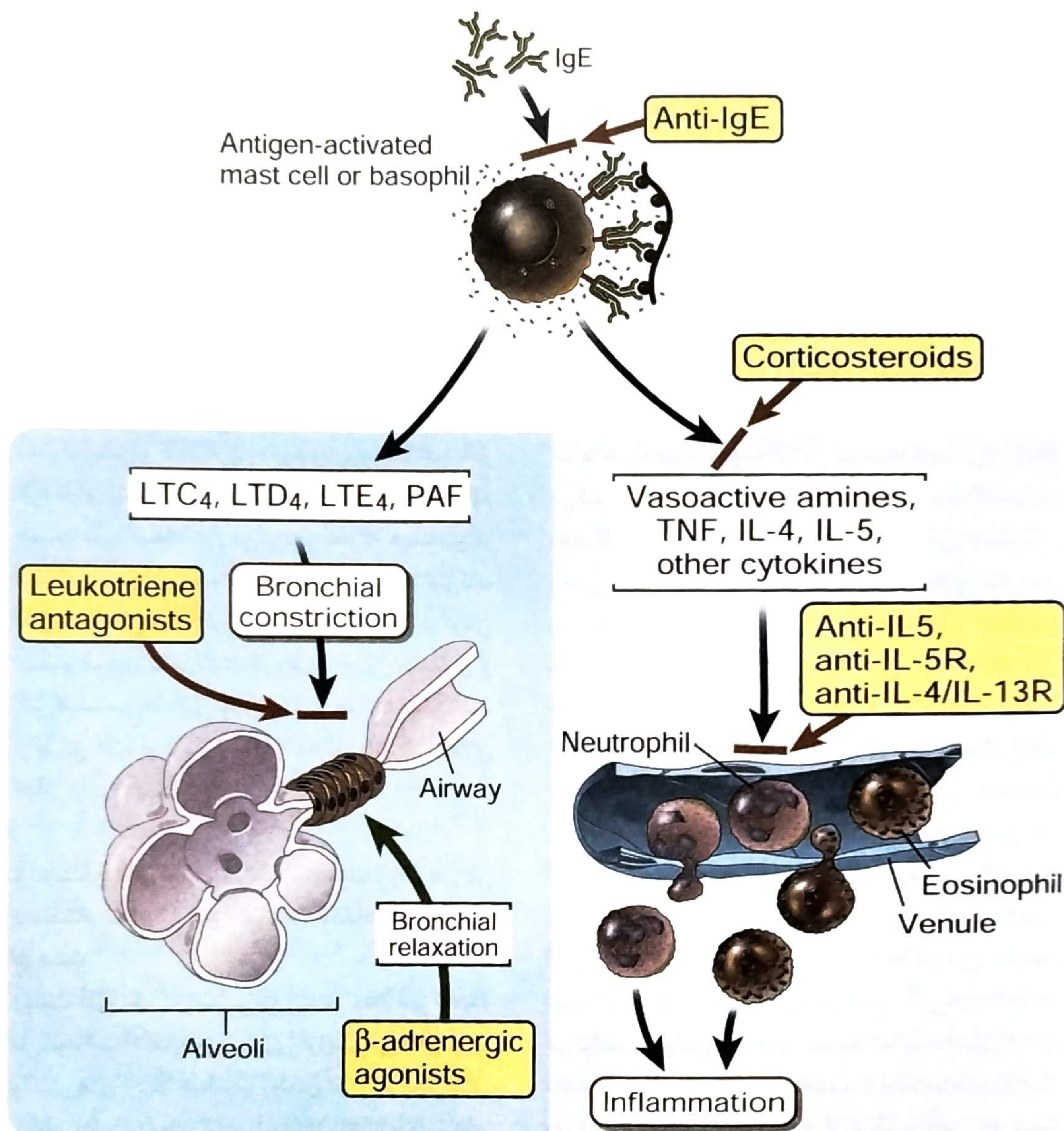
ترتیب وقایع پاتوفیزیولوژیک در آسم آتوپیک احتمالاً با فعال‌شدن ماست‌سل در پاسخ به اتصال آلرژن به IgE و به وسیله سلول‌های Th2 واکنش‌دهنده به آلرژن آغاز می‌گردد (شکل ۱۰-۲۰). میانجی‌های لیپیدی و سایتوکاین‌های تولید شده توسط ماست‌سل‌ها و سلول‌های T، موجب فراخوانی ائوزینوفیل‌ها، بازوفیل‌ها و سلول‌های Th2 بیشتری می‌گردد. التهاب مزمن در این بیماری بدون فعال‌شدن ماست‌سل می‌تواند ادامه یابد. شواهد تجربی مبنی بر دخالت زیر رده‌های دیگر سلول T همچون سلول‌های Th1، Th17 و همچنین سلول‌های T ترشح‌کنندهٔ IL-9 در فرآیند پاتولوژیک بیماری ایجاد شده وجود دارد. به نظر می‌رسد هیپرتروفی سلول‌های عضلهٔ



شکل ۹-۲۰. ویژگی‌های هیستوپاتولوژی آسم برونشی. آسم برونشی آتوپیک بر اثر واکنش‌های ازدیاد حساسیت زودرس مکرر در ریه‌ها به‌وجود می‌آید و همراه با واکنش‌های مرحلهٔ دیررس مزمن می‌باشد. برش عرضی از یک برونش طبیعی (شکل A) و از یک برونش بیمار مبتلا به آسم (شکل B) نشان داده شده است. در برونش بیمار، تولیدموکوس فراوان (M)، سلول‌های التهابی متعدد در زیر مخاط (شامل ائوزینوفیل‌ها)، هیپرتروفی عضله صاف (SM) و تعداد زیادی سلول‌های گابلت نسبت به برونش‌های طبیعی دیده می‌شود.

صاف و افزایش تحریک‌پذیری آنها ناشی از میانجی‌ها و سایتوکاین‌های مشتق از لکوسیت‌ها می‌باشند. ماست‌سل‌ها، بازوفیل‌ها و ائوزینوفیل‌ها هر سه میانجی‌هایی تولید می‌کنند که باعث انقباض عضلات صاف مجاری تنفسی می‌شوند. مهم‌ترین میانجی‌های منقبض‌کنندهٔ برونش‌ها، سیستینیل لکوترین‌ها که شامل LTC4 و متابولیت‌های آن هستند، می‌باشند. افزایش ترشح موکوس در نتیجه عملکرد سایتوکاین‌ها، عمدتاً با اثر IL-13 بر روی سلول‌های اپی‌تلیالی برونشی ایجاد می‌شود. بیماران دچار آسم شدید را می‌توان براساس سطوح بالا یا پایین بیومارکرهای نشان‌دهنده التهاب تیپ ۲ تفکیک کرد. این مارکرها شامل تعداد ائوزینوفیل‌های خلط و خون و همچنین بیان ژن‌های سایتوکاینی نوع ۲ در بیوپسی‌های برونش می‌باشد. اگرچه ناهمگنی‌های قابل توجهی از ویژگی‌های بالینی، حتی در بین بیماران دچار فنوتیپ ضعیف یا شدید بیماری تیپ ۲، وجود دارد اما این طبقه‌بندی در تعیین اینکه روش‌های درمانی جدید مبتنی بر استفاده از سایتوکاین در درمان آسم، که جلوتر بحث می‌شود، در چه بیمارانی اثربخشی محتمل‌تری دارد مفید می‌باشد.

در حال حاضر دو هدف اصلی درمان آسم عبارتند از جلوگیری و برگرداندن التهاب به حالت طبیعی و شل‌نمودن عضلات صاف مجاری هوایی (شکل ۱۰-۲۰ را ببینید). در حال حاضر از چندین دسته دارویی برای درمان آسم استفاده می‌شود، اما امروزه عوامل ضد التهابی، به عنوان درمان اولیه به شمار می‌آیند. کورتیکوستروئیدهای استنشاقی تولید سایتوکاین‌های التهابی را مهار می‌نمایند. کورتیکوستروئیدها به صورت سیستمیک نیز ممکن است به ویژه در زمان وقوع حمله آسم مصرف شوند تا التهاب را کاهش دهند. شل‌شدن عضلهٔ صاف برونشی، اساساً توسط داروهایی که باعث افزایش cAMP درون سلولی در سلول‌های عضله صاف می‌گردد، ایجاد می‌شود که سبب مهار انقباض می‌شود. داروهای اصلی که جهت افزایش cAMP کاربرد دارند، فعال کننده‌های آدنیلات سیکلاز، از جمله آگونیست‌های β_2- آدرنرژیک طولانی اثر استنشاقی



شکل ۱۰-۲۰. میانجی‌های آسم و درمان آن. به نظر می‌رسد لکوترین‌های مشتق از ماست‌سل‌ها و فاکتور فعال‌کنندهٔ پلاکت (PAF) میانجی‌های اصلی انقباض حاد مجاری هوائی می‌باشند. هدف درمان، کاهش فعال‌شدن ماست‌سل‌ها به وسیلهٔ anti-IgE، و کاهش تخلیه گرانولی به کمک مهارکننده‌هایی نظیر کرومولین و نیز مقابله با اثرات میانجی‌ها بر عضلات صاف برونش، با استفاده از آنتاگونیست‌های لکوترین و گشاد کننده‌های برونش‌ها نظیر آگونیست‌های پذیرنده β_2 آدرنرژیک استنشاقی، می‌باشد. به نظر می‌رسد سایتوکاین‌های مشتق از ماست‌سل‌ها، میانجی‌های اصلی التهاب طولانی‌مدت مجاری هوایی هستند که نمونه‌ای از یک واکنش مرحلهٔ دیررس می‌باشد؛ از درمان کورتیکوستروئیدی برای جلوگیری از ساخت سایتوکاین‌ها و از آنتی‌بادی‌ها برای مهار عملکرد سایتوکاین‌ها استفاده می‌شود. سایتوکاین‌ها توسط سلول‌های T یاریگر نیز تولید می‌شوند (نشان داده نشده است). IL, interleukin; LTC4, leukotriene C4; PAF, platelet-activating factor; TNF, tumor necrosis factor

می‌باشند. آنتاگونیست‌های اختصاصی برای پذیرنده LTC4 موجود بر روی سلول‌های عضله صاف مجاری هوایی در کاهش انقباض برونش مؤثر می‌باشند. یک آنتی‌بادی مونوکلونال انسانی شدهٔ ضد IgE (humanized monoclonal anti-IgE) دارویی است که مورد تأیید قرار گرفته و به طرز مؤثری سطح IgE سرمی بیماران را کاهش می‌دهد. چندین آنتی‌بادی مونوکلونال اختصاصی برای سایتوکاین‌ها و یا پذیرنده‌های سایتوکاینی جهت درمان آسم تأیید شده‌اند. از جمله آنتی‌بادی اختصاصی برای IL-5، پذیرنده IL-5، IL-4RA (که در پذیرنده‌های IL-4 و IL-13 مشترک است) و TSLP. این داروهای بیولوژیک عمدتاً در افراد دارای بیماری تیپ ۲ شدید که به سایر درمان‌ها مقاوم هستند، مورد استفاده قرار می‌گیرد. از آنجا که هیستامین در انقباض مجاری هوایی نقش اندکی ایفا می‌کند، آنتی‌هیستامین‌ها (آنتاگونیست‌های پذیرندهٔ H_1) در درمان آسم مفید نمی‌باشند. در واقع، چون بسیاری از آنتی‌هیستامین‌ها، آنتی‌کولینرژیک نیز هستند ممکن است از طریق غلیظ‌تر کردن ترشحات مخاطی، انسداد مجاری هوایی را بدتر کنند.

واکنش‌های ازدیاد حساسیت زودرس در دستگاه تنفسی فوقانی، دستگاه گوارش و پوست

رینیت آلرژیک که تب یونجه (hay fever) نیز نامیده می‌شود، احتمالاً شایعترین بیماری آلرژیک می‌باشد و در پی واکنش‌های ازدیاد حساسیت زودرس در برابر آلرژن‌های شایعی نظیر گرده‌های گیاهی (plant pollen) یا مایت‌های موجود در گرد و غبار منازل که بر اثر استنشاق در دستگاه تنفسی فوقانی قرار می‌گیرند، ایجاد می‌گردد. تظاهرات پاتولوژیک و بالینی شامل ادم مخاطی، ارتشاح لکوسیتی غنی از ائوزینوفیل‌ها، ترشح موکوس، سرفه، عطسه و اشکال در تنفس می‌باشند. کونژونکتیویت آلرژیک همراه با خارش چشم‌ها معمولاً همراه با رینیت دیده می‌شود. در بیمارانی که غالباً از حملات مکرر رینیت آلرژیک رنج می‌برند، برجستگی‌های کانونی از مخاط بینی به نام پولیپ‌های بینی به وجود می‌آیند که پر از مایع ادم و ائوزینوفیل هستند. آنتی‌هیستامین‌ها شایع‌ترین داروی مورد استفاده در درمان رینیت آلرژیک هستند.

آلرژی‌های غذائی، واکنش‌های ازدیاد حساسیت زودرس در برابر مواد غذائی بلعیده شده هستند که منجر به آزادشدن میانجی‌هایی از ماست‌سل‌های مخاطی و زیرمخاطی دستگاه گوارش، از جمله قسمت اروفارنکس (حلقی ـ دهانی) می‌شوند. تظاهرات بالینی ایجاد شده عبارتند از: خارش، ادم بافتی، افزایش حرکات دودی، افزایش ترشح مایع از سلول‌های اپی‌تلیال، همراه با علایم تورم اروفارنکس، استفراغ و اسهال. رینیت، کهیر، اسپاسم برونشی خفیف نیز اغلب با واکنش‌های آلرژیک نسبت به غذاها همراه می‌باشد و به گردش سیستمیک آنتی‌ژن اشاره می‌کند و آنافیلاکسی سیستمیک ممکن است گاهی رخ دهد. گاهی افراد چنان به این آلرژن‌ها حساس هستند که بلعیدن مقدار کم و تصادفی از آنها، می‌تواند به واکنش‌های سیستمیک شدید منجر گردد. آلرژی به غذاها از جمله شیر گاو، تخم‌مرغ، بادام زمینی، بادام درختی، صدف دریایی، ماهی، سویا و گندم در سرتاسر جهان بسیار شایع می‌باشد.

واکنش‌های آلرژیک شایع در پوست شامل **کهیر (urticaria)** و **درماتیت آتوپیک** می‌باشد. کهیر یا ضایعات کهیری در پوست (hives) یک واکنش تورم و قرمزی حاد القاءشده توسط میانجی‌های ماست‌سل‌ها می‌باشد و در پاسخ به تماس موضعی مستقیم با آلرژن یا پس از ورود آلرژن به جریان خون رخ می‌دهد. از آنجا که این واکنش عمدتاً با واسطه هیستامین رخ می‌دهد، آنتی‌هیستامین‌ها می‌توانند این پاسخ را ضعیف نمایند که پایه اصلی درمان محسوب می‌شود. کهیر ممکن است تا چند ساعت یا چند روز ادامه یابد. موارد نادری از کهیر مزمن به علت اتوآنتی‌بادی‌های اختصاصی از کلاس IgG برای FcεRI و یا ناحیه Fc در IgE می‌باشد. درماتیت آتوپیک (که معمولاً نیز به اگزما معروف است) به واسطه قرمزی‌های حادی که به صورت پاپول‌های اگزوداتیو قرمزرنگ خارش‌دار هستند و همین‌طور خشکی و پوسته‌پوسته شدن مزمن پوست شناخته می‌شود. این بیماری به عنوان بخشی از علایم سه‌گانه (Triad) آتوپیک (درماتیت آتوپیک، رینیت آلرژیک و آسم) که قبلاً بحث شد، محسوب می‌شود اما می‌تواند به طور جداگانه هم رخ دهد. درماتیت آتوپیک یک اختلال پوستی شایع می‌باشد که گاهی اوقات مرتبط با

موتاسیون‌های فیلاگرین است که موجب نقص عملکرد سدی پوست می‌شود. در نتیجه، برخورد با آنتی‌ژن‌های محیطی و فعال‌شدن کراتینوسیت برای ترشح سایتوکاین‌هایی که موجب پیشبرد پاسخ‌های ایمنی نوع ۲ می‌شوند، افزایش می‌یابد. بیماران دارای اگزما به سمت پیشرفت واکنش‌های فاز تأخیری مزمن در پوست پیش می‌روند. همان‌طور که برای پاسخ‌های وابسته به سایتوکاین انتظار می‌رود، واکنش‌های التهابی فاز تأخیری به وسیلهٔ آنتی‌هیستامین مهار نمی‌شود. ولی کورتیکوستروئیدها (که باعث مهار سنتز سایتوکاین می‌شوند) قادر به درمان آن می‌باشند. آنتی‌بادی ضد IL-4R برای درمان درماتیت آتوپیک و کهیر مزمن تأیید شده است.

ایمونوتراپی اختصاصی (حساسیت‌زدایی) بیماری‌های آلرژیک

علاوه بر درمانی که در مورد عواقب ازدیاد حساسیت زودرس انجام می‌شود (قبلاً به آنها اشاره شد)، ایمونولوژیست‌های بالینی غالباً سعی دارند با استفاده از روش‌های درمانی که پاسخ‌های ایمنی اختصاصی برای آلرژن را تغییر می‌دهد، بروز واکنش‌های آلرژیک را محدود سازند. تاکنون چندین پروتکل ایمونوتراپی تجربی به اجرا درآمده است که می‌توانند تغییرات متعدد ایمونولوژیک را القاء نمایند که همراه با مزایای بالینی باشد. در یکی از این موارد که به **حساسیت‌زدائی** (desensitization) یا ایمونوتراپی اختصاصی آلرژن موسوم است، مقادیر کمی از آلرژن را مکرراً به صورت زیر جلدی یا زیرزبانی تجویز می‌کنند. در نتیجه این درمان، مقدار IgE اختصاصی کاهش پیدا کرده و اغلب تیتر IgG افزایش پیدا می‌کند و احتمالاً این امر خود از طریق خنثی‌کردن آنتی‌ژن و اثر فیدبک آنتی‌بادی از تولید IgE جلوگیری می‌نماید (فصل ۱۲ را ببینید). این احتمال نیز وجود دارد که حساسیت‌زدائی از طریق القای تحمل در سلول‌های T اختصاصی، تغییر فنوتایپ غالب سلول‌های T اختصاصی آنتی‌ژن از Th2 به Th1، القای تولید ایزوتیپ‌های غیرآلرژیک IgG اختصاصی آلرژن و یا القای سلول‌های T تنظیمی اختصاصی آلرژن عمل کند، اما شواهد واضحی برای تأیید این فرضیه‌ها وجود ندارد. اثرات سودمند حساسیت‌زدائی ممکن است در عرض چند ساعت، بسیار زودتر از تغییر مقدار IgE ظاهر شود. اگرچه مکانیسم دقیق حساسیت‌زدائی کاملاً شناخته نشده است اما این روش در جلوگیری از پاسخ‌های آنافیلاکتیک حاد در برابر آنتی‌ژن‌های پروتئینی (نظیر سم حشرات) یا داروهای حیاتی (نظیر پنی‌سیلین) موفقیت‌آمیز بوده است. اگرچه در تعداد زیادی از افراد مبتلا به بیماری‌های آتوپیک مزمن شایع نظیر تب یونجه و آسم این روش درمانی مؤثر بوده است ولی کارائی کلی آن برای بیماری‌های آلرژیک بسیار متغیر است. امروزه می‌توان از روش‌های اتصال به آنتی‌بادی با پایه تراشه (chip-based antibody-binding assays)، جهت تشخیص آلرژن‌های اتصالی به IgE در هر فرد، استفاده کرد و این امر ممکن است تا حد زیادی گسترش ایمونوتراپی اختصاصی آنتی‌ژن را تسهیل کند.

داده‌های اپیدمیولوژیک و کارآزمایی بالینی نشان داده‌اند که مواجهه نوزادان ۴ تا ۱۱ ماهه با غذاهای حاوی بادام زمینی، خطر پیشرفت آلرژی را در سنین بالاتر کاهش می‌دهد. این نتایج منجر به معکوس‌شدن توصیه‌های بالینی استاندارد در مورد کودکان در معرض خطر ابتلا به آلرژی بادام‌زمینی (مثلاً کودکانی که سابقه خانوادگی قوی و یا اگزمای شدید دارند) گردیده است؛ یعنی تغییر از حالت اجتناب از بادام زمینی به مواجهه با آن. در این کارآزمایی‌ها، پیشگیری از آلرژی از طریق مواجهه زودهنگام، با القای آنتی‌بادی‌های غیرآلرژیک IgG4 اختصاصی برای آلرژن‌های بادام زمینی مرتبط بوده است. اما مشخص نیست که آیا این مکانیسم و یا سایر مکانیسم‌ها اساس القای تولرانس می‌باشند یا خیر و همچنین مشخص نیست که این رویکرد مواجهه زودهنگام بتواند برای سایر آلرژن‌های غذایی مؤثر باشد. نشان داده شده است که مصرف خوراکی بادام زمینی پودر شده، خطر واکنش‌های آلرژیک شدید به بادام زمینی را در کودکان بزرگتر از ۴ سال که دارای آلرژی بادام زمینی می‌باشند کاهش می‌دهد و برای استفاده در کودکان ۴ تا ۱۷ ساله تأیید شده است.

نقش حفاظتی واکنش‌های ایمنی با واسطهٔ IgE و ماست‌سل‌ها

اگرچه واکنش‌های با واسطه IgE و ماست‌سل اغلب در ازدیاد حساسیت زودرس نمود پیدا کرده است، منطقی است

بپذیریم که این پاسخ‌ها برای انجام اعمال حفاظتی به‌وجود آمده‌اند. این فرضیه با وجود ارتباط بین انواع خاصی از عفونت‌ها و مقادیر افزایش یافته IgE و ائوزینوفیل‌ها حمایت می‌شود. مطالعات انجام شده در موش‌هایی که دچار نقص در IgE، سایتوکاین‌های Th2 و یا ماست‌سل‌ها هستند شواهدی را فراهم نمود که نشان می‌دهد پاسخ‌های با واسطهٔ IgE و ماست‌سل نقش مهمی در دفاع علیه انواع خاصی از عفونت‌ها ایفاء می‌کنند.

واکنش‌های ایمنی آغاز شده توسط IgE احتمالاً در ریشه‌کنی میکروب‌های مختلف از جمله انگل‌های کرمی مشارکت دارد. کشته‌شدن کرم‌ها توسط ائوزینوفیل‌ها مکانیسم دفاعی مؤثر علیه این ارگانیسم‌ها محسوب می‌شود (فصل ۱۰ را نگاه کنید). بعضی شواهد نشان می‌دهند که فعالیت‌های IL-4 و IL-13 در تولید IgE و IL-5 در فعال‌کردن ائوزینوفیل‌ها، در دفاع هماهنگ علیه کرم‌ها مشارکت می‌نمایند. همچنین تصور می‌شود که فعال‌شدن ماست‌سل‌ها به شکل وابسته به IgE در دستگاه گوارش، از طریق افزایش دادن حرکات دودی روده و نیز افزایش ترشح موکوس باعث تشدید دفع انگل‌ها می‌گردد. مطالعات انجام یافته در موش‌ها نقش مهم IgE و ماست‌سل‌ها را نشان داده‌اند. موش‌هائی که در معرض آنتی‌بادی ضد IL-4 قرار گرفته‌اند و نیز موش‌های حذف ژن‌شدهٔ IL-4، IgE تولید نمی‌کنند و در مقایسه با حیوانات طبیعی، استعداد بیشتری برای ابتلا به برخی از عفونت‌های کرمی دارند. موش‌های حذف ژن‌شدهٔ IL-5 که قادر به فعال‌نمودن ائوزینوفیل‌ها نیستند، استعداد زیادی برای ابتلاء به برخی از کرم‌ها نشان می‌دهند. به علاوه موش‌هائی که از نظر ژنتیکی فاقد ماست‌سل هستند، استعداد زیادی در ابتلای به عفونت با لاروکنه نشان می‌دهند و با انتقال انتخابی IgE اختصاصی و ماست‌سل‌ها (نه هر یک از آنها به تنهائی) می‌توان ایمنی را در این موش‌ها ایجاد کرد. لاروها از طریق واکنش‌های مرحلهٔ دیررس ریشه‌کن می‌شوند. با این وجود، نقش پاسخ‌های نوع ۲ در حفاظت انسان‌ها از کرم‌ها دارای تناقض می‌باشد و در مقابل پاسخ‌های مزمن نوع ۲، عفونت‌های کرمی برای مدت‌ها در انسان باقی می‌مانند.

ماست‌سل‌ها نقش حفاظتی مهمی در پاسخ ایمنی ذاتی نسبت به عفونت‌های باکتریائی و سموم (venoms) ایفاء می‌کنند. مطالعات انجام یافته در موش‌ها نشان داده‌اند که در جریان عفونت‌های باکتریایی حاد، ماست‌سل‌ها از طریق مکانیسم‌های مستقل از IgE فعال می‌شوند و میانجی‌های آزادشده نقش اساسی در ریشه‌کنی عفونت دارند. موش‌های فاقد ماست‌سل در مقایسه با موش‌های طبیعی توانایی کمتری در پاکسازی عفونت باکتریائی حاد حفرهٔ صفاق دارند و احتمال مرگ آنها بیشتر است. نقش حفاظتی ماست‌سل‌ها در این مورد، توسط TNF انجام می‌پذیرد و بستگی به هجوم نوتروفیل‌ها به حفرهٔ صفاق در اثر TNF و به ویژه واکنش مرحلهٔ دیررس دارد. مکانیسم‌هایی که به وسیلهٔ آن ماست‌سل‌ها در جریان پاسخ‌های ایمنی ذاتی نسبت به عفونت‌های باکتریایی فعال می‌شوند شامل اتصال الگوهای مولکولی مرتبط با پاتوژن به TLRها بر سطح ماست‌سل‌ها و فعال‌شدن کمپلمان از مسیر آلترناتیو می‌باشد که موجب رهاسازی C5a می‌شود و این امر مستقیماً باعث تخلیه گرانولی ماست‌سل‌ها خواهد شد.

در موش‌ها نشان داده شده است که پروتئازهای مشتق از ماست‌سل‌ها می‌توانند برخی سموم مارها و حشرات را تخریب کنند و IgE اختصاصی سم باعث محافظت از مسموم شدن می‌شود. این یک فرم غیرمعمول از ایمنی علیه یک برخورد بالقوه کشنده با ارگانیسم‌های غیرمیکروبی و سموم آنها می‌باشد.

خلاصه

- ازدیاد حساسیت زودرس یک واکنش ایمنی است که با فعال شدن ماست‌سل‌ها بعد از اتصال آنتی‌ژن به IgE (ایمونوگلبولین E) که به سطح ماست‌سل‌ها چسبیده است، تحریک می‌شود.
- مراحل پیدایش ازدیاد حساسیت زودرس عبارتند از: مواجهه با آنتی‌ژن (آلرژن) که موجب تحریک پاسخ‌های تیپ ۲ که با تولید سایتوکاین‌های IL-4، IL-5 و IL-13 شناخته می‌شود، می‌گردد، تولید IgE، اتصال IgE به پذیرنده‌های Fcε بر سطح ماست‌سل‌ها، اتصال متقاطع IgE متصل توسط آلرژن، فعال‌شدن ماست‌سل‌ها و رهاشدن میانجی‌ها.
- افرادی که مستعد به واکنش‌های ازدیاد حساسیت

زودرس هستند، آتوپیک خوانده می‌شوند و غالباً دارای IgE بیشتر در خون و نیز پذیرنده‌های Fc اختصاصی IgE بیشتری به ازای هر ماست‌سل نسبت به افراد غیرآتوپیک می‌باشند. سنتز IgE توسط سلول‌های B به واسطه برخورد با آنتی‌ژن و IL-4 و IL-13 ترشح شده توسط سلول‌های Tfh می‌باشد.

- بیماری‌های آتوپیک به وسیلهٔ دوره‌های مکرر التهاب نوع ۲ شناخته می‌شوند که شامل گروه‌های مختلف سلول از جمله سلول‌های Th2، ILC2s، ماست‌سل، بازوفیل‌ها و ائوزینوفیل‌ها می‌باشد.
- ماست‌سل‌ها از پیش‌سازها در مغز استخوان منشاء می‌گیرند و در بافت‌ها بالغ می‌شوند. این سلول‌ها، پذیرنده‌های دارای میل پیوندی بالا برای IgE (FcεRI) را بروز می‌دهند و دارای گرانول‌های سیتوپلاسمی هستند که میانجی‌های التهابی مختلفی در آنها ذخیره می‌شوند. بازوفیل‌ها نوعی از گرانولوسیت‌های گردش خون هستند که پذیرنده‌های Fcε دارای میل پیوندی بالا را بروز می‌دهند و دارای گرانول‌هائی هستند که محتویات آنها شبیه به ماست‌سلها می‌باشند.
- ائوزینوفیل‌ها گروه خاصی از گرانولوسیت‌ها هستند که کموکاین‌ها و IL-4 آنها را به واکنش‌های التهابی فرا می‌خوانند و IL-5 آنها را فعال می‌کند. ائوزینوفیل‌ها سلول‌های مجری هستند که در کشتن انگل‌ها شرکت می‌نمایند. در واکنش‌های آلرژیک، ائوزینوفیل‌ها در ایجاد آسیب بافتی، مشارکت می‌کنند.
- در پی اتصال آنتی‌ژن به IgE سطح ماست‌سل‌ها و بازوفیل‌ها، پذیرنده‌های با میل پیوندی بالای Fcε اتصال متقاطع پیدا می‌کنند و مسیرهای پیام‌رسانی داخل سلولی را فعال می‌نمایند که منجر به اگزوسیتوز محتویات گرانولی، آزادسازی هیستامین و سایر آمین‌های وازواکتیو و پروتئازها می‌گردند. در پاسخ به آلرژن، ماست‌سل‌ها و بازوفیل‌ها نیز فعال می‌شوند تا میانجی‌های لیپیدی نظیر پروستاگلاندین‌ها، لکوترین‌ها و PAF (فاکتور فعال کننده پلاکت) و سایتوکاین‌هایی نظیر TNF، IL-4، IL-13 و IL-5 را سنتز و ترشح کنند.
- آمین‌های وازواکتیو و میانجی‌های لیپیدی اثرات سریع ازدیاد حساسیت زودرس بر عروق و عضلات صاف نظیر اتساع رگ‌ها، نشت از عروق و ادم، انقباض برونش‌ها و افزایش حرکات روده را اعمال می‌کنند. سایتوکاین‌های آزاد شده از ماست‌سل‌ها و سلول‌های Th2، واکنش فاز دیررس را، که یک واکنش التهابی همراه با ارتشاح نوتروفیلی و ائوزینوفیلی است، میانجی‌گری می‌نمایند.
- استعداد ابتلاء به بیماری‌های آلرژیک ارثی می‌باشد و تغییرات آللیک بسیاری از ژن‌ها با آسم آلرژیک مرتبط می‌باشد. واکنش متقابل استعداد ژنتیکی با فاکتورهای محیطی منجر به ایجاد آتوپی می‌گردد.
- اعضای مختلف بدن، اشکال متفاوتی از ازدیاد حساسیت زودرس را نشان می‌دهند که در هر یک از آنها، میانجی‌ها و سلول‌های هدف متفاوتی دخیل هستند. شدیدترین و اغلب کشنده‌ترین شکل یک واکنش سیستمیک، شوک آنافیلاکتیک است که توسط ادم منتشر همراه با کاهش حجم خون و انسداد مجاری هوایی شناخته می‌شود. آسم یک بیماری مزمن مجاری هوایی همراه با التهاب و حملات انقباضی برگشت‌پذیر برونش می‌باشد. اکثر موارد آسم تظاهری از واکنش‌های ازدیاد حساسیت زودرس در ریه می‌باشند. رینیت آلرژیک (تب یونجه) شایعترین بیماری آلرژیک دستگاه تنفسی فوقانی است. آلرژن‌های غذائی باعث اسهال و استفراغ می‌شوند. در پوست، ازدیاد حساسیت زودرس به صورت تورم و قرمزی (کهیر) بروز می‌کند و واکنش‌های مرحلهٔ دیررس منجر به درماتیت آتوپیک مزمن (اگزما) می‌شوند.
- هدف از درمان دارویی، جلوگیری از تولید میانجی‌های ماست‌سل‌ها و مهار یا خنثی‌سازی اثرات میانجی‌های آزاد شده روی اندام‌های هدف می‌باشد. آنتی‌بادی‌های مونوکلونال علیه سایتوکاین‌ها، پذیرنده‌های سایتوکاینی و IgE برای بعضی از بیماری‌های آلرژیک از جمله آسم تأیید شده‌اند. حساسیت‌زدایی شامل مواجهه کنترل شده با آلرژن‌های اختصاصی، با هدف جلوگیری و یا کاهش پاسخ‌های Th2 و تولید IgE اختصاصی برای آن آلرژن‌ها می‌باشد.
- واکنش‌های ازدیاد حساسیت زودرس با تقویت سایتوتوکسیسیته با واسطه ائوزینوفیل‌ها و نیز افزایش حرکات دودی روده، باعث محافظت در برابر

عفونت‌های کرمی می‌شوند. علاوه بر این، ماست‌سل‌ها احتمالاً نقش مهمی در پاسخ‌های ایمنی ذاتی نسبت به عفونت‌های باکتریایی ایفاء می‌کنند.

SELECTED READINGS

*Indicates publications of historical interest, generally reporting the discovery of a phenomenon or process that was later shown to be of fundamental importance in the immune system. Many (but not all) of these discoveries led to Nobel Prizes for the discoverer(s). The nature of the discovery is summarized briefly in each reference.

Mast Cells and Eosinophils

Dudeck A, Koberle M, Goldmann O, et al. Mast cells as protectors of health. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;144:S4–S18.

Espinosa E, Valitutti S. New roles and controls of mast cells. *Curr Opin Immunol.* 2018;50:39–47.

Galli SJ. The mast cell-IgE paradox: from homeostasis to anaphylaxis. *Am J Pathol.* 2016;186:212–224.

Karasuyama H, Miyake K, Yoshikawa S, Yamanishi Y. Multifaceted roles of basophils in health and disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;142:370–380.

Klion AD, Ackerman SJ, Bochner BS. Contributions of eosinophils to human health and disease. *Annu Rev Pathol.* 2020;15:179–209.

Kubo M. Mast cells and basophils in allergic inflammation. *Curr Opin Immunol.* 2018;54:74–79.

Olivera A, Beaven MA, Metcalfe DD. Mast cells signal their importance in health and disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;142:381–393.

Rigoni A, Colombo MP, Pucillo C. Mast cells, basophils and eosinophils: from allergy to cancer. *Semin Immunol.* 2018;35:29–34.

Siebenhaar F, Redegeld FA, Bischoff SC, et al. Mast cells as drivers of disease and therapeutic targets. *Trends Immunol.* 2018;39:151–162.

Weller PF, Spencer LA. Functions of tissue-resident eosinophils. *Nat Rev Immunol.* 2017;17:746–760.

Immune Responses Underlying Atopic Disorders

Bonnelykke K, Sparks R, Waage J, Milner JD. Genetics of allergy and allergic sensitization: common variants, rare mutations. *Curr Opin Immunol.* 2015;36:115–126.

Goleva E, Berdyshev E, Leung DY. Epithelial barrier repair and prevention of allergy. *J Clin Invest.* 2019;129:1463–1474.

Gowthaman U, Chen JS, Eisenbarth SC. Regulation of IgE by T follicular helper cells. *J Leukocyte Biol.* 2020;107:409–418.

Haspeslagh E, Heyndrickx I, Hammad H, Lambrecht BN. The hygiene hypothesis: immunological mechanisms of airway tolerance. *Curr Opin Immunol.* 2018;54:102–108.

*Ishizaka K, Ishizaka T, Hornbrook MM. Physico-chemical properties of human reaginic antibody. IV. Presence of a unique immunoglobulin as a carrier of reaginic activity. *J Immunol.* 1966;97:75–85. (*The discovery of IgE as the substance in plasma, previously called reagin, that sensitized leukocytes to mediate hypersensitivity reactions in the skin.*)

Kabesch M, Tost J. Recent findings in the genetics and epigenetics of asthma and allergy. *Semin Immunopathol.* 2020;42:43–60.

Kemter AM, Nagler CR. Influences on allergic mechanisms through gut, lung, and skin microbiome exposures. *J Clin Invest.* 2019;130:1483–1492.

Lambrecht BN, Hammad H. The immunology of the allergy epidemic and the hygiene hypothesis. *Nat Immunol.* 2017;18:1076–1083.

Muehling LM, Lawrence MG, Woodfolk JA. Pathogenic CD4(+) T cells in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140:1523–1540.

Noti M. New perspectives on the initiation of allergic immune responses at barrier sites. *Curr Opin Immunol.* 2018;54:130–136.

Perdijk O, Marsland BJ. The microbiome: toward preventing allergies and asthma by nutritional intervention. *Curr Opin Immunol.* 2019;60:10–18.

*Portier P, Richet C. De Faction anaphylactique de certains venins. *C R Soc Biol.* 1902;54:170. (*One of a series of papers by Portier and Richet describing the first experimental induction [and naming] of anaphylaxis by repeated injection of Physalia toxin into dogs. Richet received the Nobel Prize for this work. See* https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1913/richet/lecture.)

Roan F, Obata-Ninomiya K, Ziegler SF. Epithelial cell-derived cytokines: more than just signaling the alarm. *J Clin Invest.* 2019;129:1441–1451.

Valenta R, Karaulov A, Niederberger V, et al. Molecular aspects of allergens and allergy. *Adv Immunol.* 2018;138:195–256.

Allergic Diseases

Anvari S, Miller J, Yeh CY, Davis CM. IgE-mediated food allergy. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2019;57:244–260.

Boonpiyathad T, Sozener ZC, Satitsuksanoa P, Akdis CA. Immunologic mechanisms in asthma. *Semin Immunol.* 2019;46:101333.

Gieseck 3rd RL, Wilson MS, Wynn TA. Type 2 immunity in tissue repair and fibrosis. *Nat Rev Immunol.* 2018;18:62–76.

Holgate ST, Wenzel S, Postma DS, et al. Asthma. *Nat Rev Dis Primers.* 2015;1:15025.

Huang C, Li F, Wang J, Tian Z. Innate-like lymphocytes and innate lymphoid cells in asthma. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2019. https://doi.org/10.1007/s12016-019-08773-6.

Lambrecht BN, Hammad H, Fahy JV. The cytokines of asthma. *Immunity.* 2019;50:975–991.

Mavissakalian M, Brady S. The current state of biologic therapies for treatment of refractory asthma. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2020;59:195–207.

Milner JD. Primary atopic disorders. *Annu Rev Immunol.* 2020;38:785–808.

Reber LL, Hernandez JD, Galli SJ. The pathophysiology of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140:335–348.

Renz H, Allen KJ, Sicherer SH, et al. Food allergy. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4:17098.

Sampath V, Nadeau KC. Newly identified T cell subsets in mechanistic studies of food immunotherapy. *J Clin Invest.* 2019;129:1431–1440.

Schmiechen ZC, Weissler KA, Frischmeyer-Guerrerio PA. Recent developments in understanding the mechanisms of food allergy. *Curr Opin Pediatr.* 2019;31:807–814.

Weidinger S, Beck LA, Bieber T, et al. Atopic dermatitis. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4:1.